

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ³ : C07F 9/65, 9/56, 9/22 A61K 31/66, 49/00 // A61K 43/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 83/ 00486 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 1983 (17.02.83)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT82/00021</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1982 (08.07.82)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: P 31 28 018.8</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 13. Juli 1981 (13.07.81)</p> <p>(33) Prioritätsland: DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: NOWICKY, Wassyl [AT/AT]; Laimgrubengasse 19/5, A-1060 Wien (AT).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH, CH (europäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB, GB (europäisches Patent), HU, JP, KP, LK, LU, LU (europäisches Patent), MC, MG, MW, NL, NL (europäisches Patent), NO, RO, SE, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US.</p>		<p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR THE DIAGNOSTIC AND THE THERAPEUTIC TREATMENT OF TUMORS AND/OR INFECTIOUS DISEASES OF ALL SORTS BY THE USE OF ALKALOID COMPOSITIONS OR THE SALTS THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM DIAGNOSTIZIEREN UND FÜR DIE THERAPEUTISCHE BEHANDLUNG VON TUMOREN UND/ODER INFEKTIÖSEN KRANKHEITEN VERSCHIEDENSTER ART UNTER PRÄPARATIVEM EINSATZ VON ALKALOID-VERBINDUNGEN BZW. DEREN SALZEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Radio active isotopes, fluorescent substances or substances absorbing X rays may be added to alkaloid derivatives. The alkaloids may be used also as analgesics for the treatment of polyarthritis and as a post-operative anti-inflammatory substance. The new derivatives of the formula</p> <p style="text-align: center;"> $(III)_n - N - P - N <sup>Y</sup> <sub>X</sub>$ </p> <p>where Y : O, S, N; X : N, O; n : 1-3; and (III) represent an isoquinolin-comprising alkaloid, may be prepared by reacting one or a plurality of alkaloids of the formula (III) with alkylation agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Alkaloiderivate können mit radioaktiven Isotopen, fluoreszierenden oder röntgenstrahlenabsorbierenden Stoffen versetzt werden. Sie können auch als Analgetikum, zur Behandlung von Polyarthritis und als postoperativ-antiinflammatorische Substanz verwendet werden. Die Alkaloiderivate der Formel</p> <p style="text-align: center;"> $(III)_n - N - P - N <sup>Y</sup> <sub>X</sub>$ </p> <p>worin Y : O, S, N; X : N, O; n : 1-3; und (III) ein Isoquinoline umfassendes Alkaloid bedeuten, werden hergestellt, indem ein oder mehrere Alkalioide der Formel (III) mit alkylierenden Mitteln umgesetzt werden.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KP	Demokratische Volksrepublik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BR	Brasilien	LU	Luxemburg
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MC	Monaco
CG	Kongo	MG	Madagaskar
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumania
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Soviet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika

5

10

15 Verfahren zum Diagnostizieren und für die therapeutische Behandlung von Tumoren und/oder infektiösen Krankheiten verschiedenster Art unter präparativem Einsatz von Alkaloid-Verbindungen bzw. deren Salze

20 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Bekannt ist ein Verfahren zur Herstellung von Salzen von Alkaloidderivaten der Thiophosphorsäure, deren pharmakologische 25 Wirksamkeit als Cytostatika erkannt worden ist und für die wasserlösliche Verbindungen in vorteilhafter Weise vorgeschlagen worden sind. Als wasserlösliche Alkaloidsalze kommen Berberin, Sanguinarin sowie Salze der Alkaloide des großen Schöll-Krautes in Frage und Salze der Alkaloide Eisbenzylisochinolin-Alkaloide z.B. Curin, Fangohinolin, Tetrandin, Pendulin, Thalidasmine, Aporfin-Benzylisochinolin-Alkaloide z.B. Thalicarpin, Ibogo-Alkaloide z.B. 20-hydroxyvoacamidin, Indol-Indolin-Alkaloide z.B. Leurosidin, Lurosir, Vinkaleukoblastin, Leurocristin, Tropolon-Alkaloide z.B. Colchicin, Isochinolin-Alkaloide z.B. 30 Lirioderin, O-Methylatherolin, Oxopurpurin, Chelidonin, Protopin, Stylopin, Allokryptopin, Coptisin, Chelerytrin, Corysazin, Chelidimerin, Homochelidonin, Methoxychelidonin, Chelilutin, Chelirubin, Narciclasin, Talicarpin, Pakistanien, Paci-

35

ERGÄNZBLATT



1 stanazine, Pensylwanin, Pwesylwanazin, Beroerin, Sanguinarin, Coffein, Nitydyn, Faraganin, Stercid-Alkaloide, Indol-Isochinolin-Alkaloide z.B. 9-Methoxyellipticin, Ellipticin, Indol-Alkaloide z.B. Reserpin, Chinolin-Indolizidin-Alkaloide z.B.
5 Compothecin, Pyrolin-Alkaloide z.B. Tatrofan, Pyrolizidin-Alkaloide z.B. Helictrin, Acridon-Alkaloide z.B. Melicopin, Acromycin, Normelioepidin, Phenanthroindolizidin-Alkaloide z.B. Tylcopherin, Tylocrebin, Imidazol-Alkaloide z.B. Pilocarpin, Chinolizidin-Alkaloide z.B. Matrin, Oxymarin, Cryptoleurin
10 Chinazelon-Alkaloide z.B. Febrifugin, Benzuzepin-Alkaloide z.B. Cephalotaxin, Deoxyharringtonin, Honoharringtonin, Harringtonin und andere.

15 Auch die Thiophosporderivaten von Alkaloiden in Form freier Basen sind in dem hier interessierenden Zusammenhang bekannt. Beispiel derartiger bekannter Derivate sind Thiophosphorsäuredi-(äthyleneimido)-N-berberinol-äthylamid, Thiophosphorsäuretri-(N-sanguinarinol)-äthylamid sowie Thiophosphorsäureamidoderivate der Gesamtalkaloide der kondensierten Isochinolinsysteme
20 des Großen Schöllkrautes.

25 Diese Verbindungen mit ihrer bekannten cytostatischen Wirksamkeit sind für sich in Wasser nur schwer löslich, wobei die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel insbesondere für die Zubereitung von Injektionslösungen stets der Verwendung von organischen Lösungsmitteln für den gleichen Zweck vorzuziehen ist.

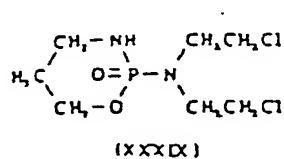
30 Die gewünschte Wasserlöslichkeit erfolgt, ohne daß die Wirkstoffe dabei ihre cytostatische Wirkung einbüßen bzw. unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, durch Überführen in ihre Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, dadurch, daß das jeweilige Alkaloid, das ggf. selbst karzinostatisch wirksam sein kann, mit einem anderen karzinostatisch Mittel, vorzugsweise
35 aus der Gruppe der Alkylantien, Antimetaboliten und Antibiotika sowie anderer stickstoff- oder phosphorhaltiger organischer Verbindungen umgesetzt und das erhaltene Produkt ggf. in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt wird, wobei die Ba-

ERSATZELATT

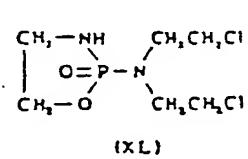


sen Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-änthylamid, Thiophosphorsäure-di-(änthylenimido)-N-herberinol-äthylamid sowie die N,N',N''-Triäthylenthithiophosphoramidderivate der kondensierten Isochinolinsystem-Alkalioide aus dem großen Schölkraut, ausgenommen sind. Als Alkaloidkomponente haben sich die vorgenannten Verbindungen als besonders geeignet erwiesen.

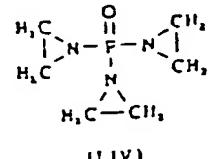
Als karzinostatisches Mittel für die Umsetzung kommen insbesondere in Frage:



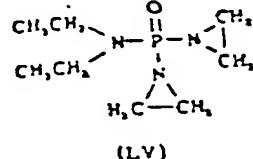
(XXXX)



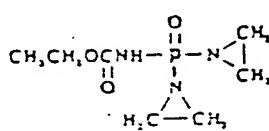
(XLI)



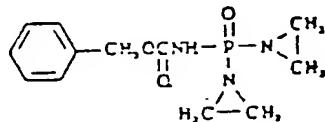
۱۱۱



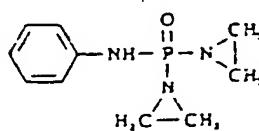
(LV)



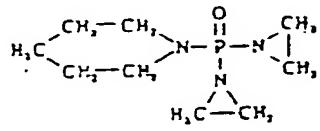
(LVI)



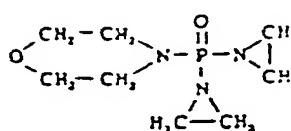
(LVI)



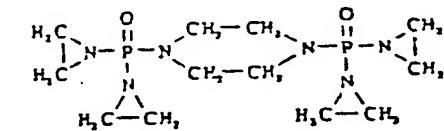
U. VIII:



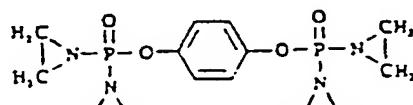
[LIX]



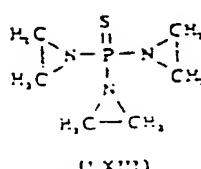
118



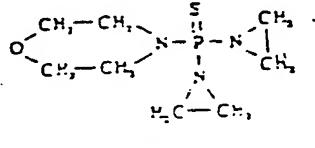
[LXII]



[133]

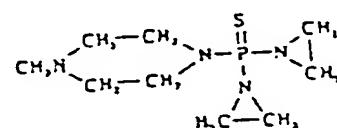


ל' ח' ט'



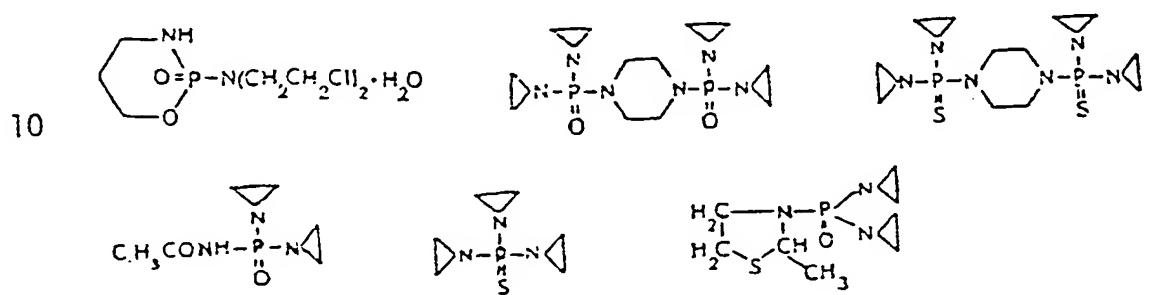
LXIV

BUREAU
CMI

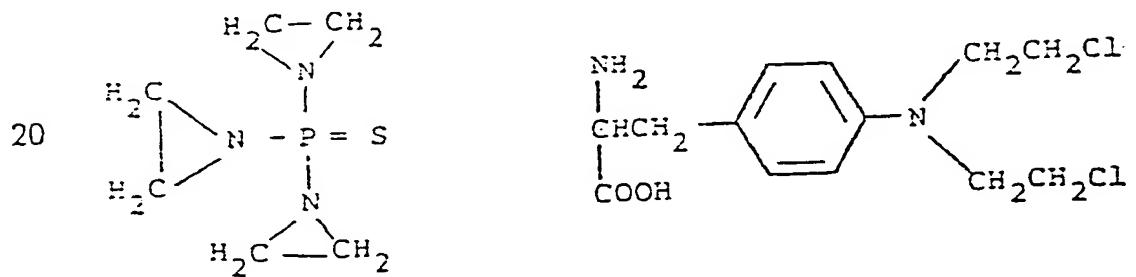


5

(LXV)

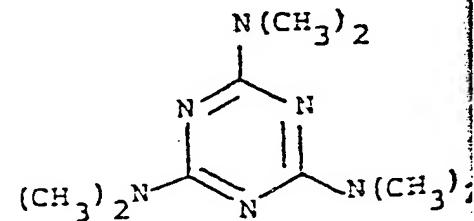
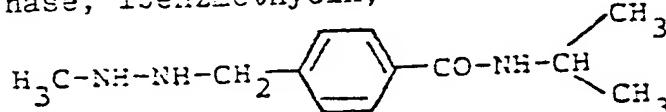


15 Stickstofflost, Cyclophosphamide, Triamcichon, Chlorambucil, Busulfan.



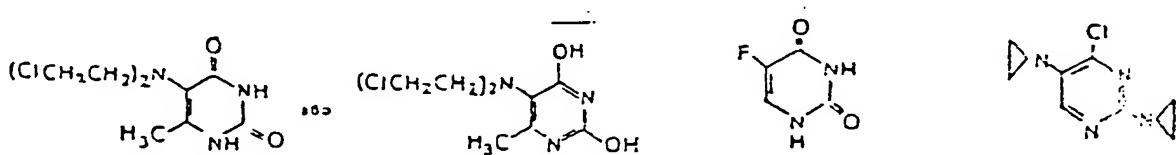
25 Nitomin, Mannitol-Stickstofflost, Amethopterin, 6-Mercapto-purin, 5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid, Podophyllin, Actinomycin C, Actinomycin D, Mithramycin, Mitomycin C, Adriamycin, Bleomycin, Asparagine,

30 Ibenzmethycin,

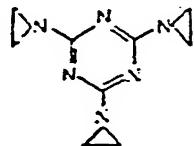


35

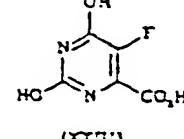
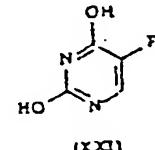
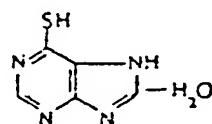
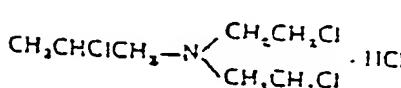
1



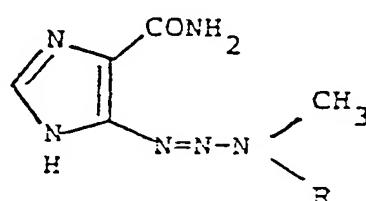
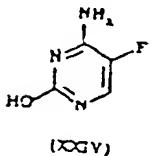
5



10



15

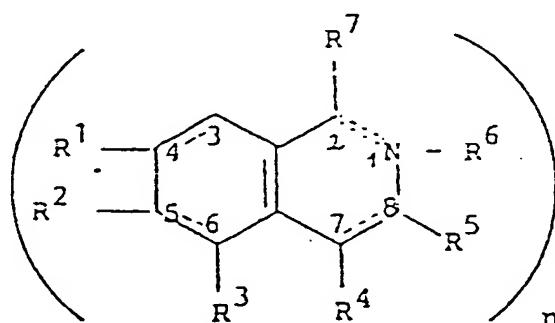


wobei R = H oder CH₃

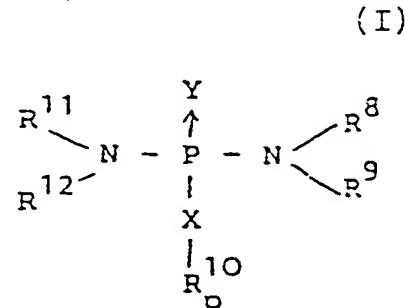
Wesentlich in diesem Zusammenhang ist auch

20 die Herstellung von Phosphorderivaten von Alkaloiden
der allgemeinen Formel

25

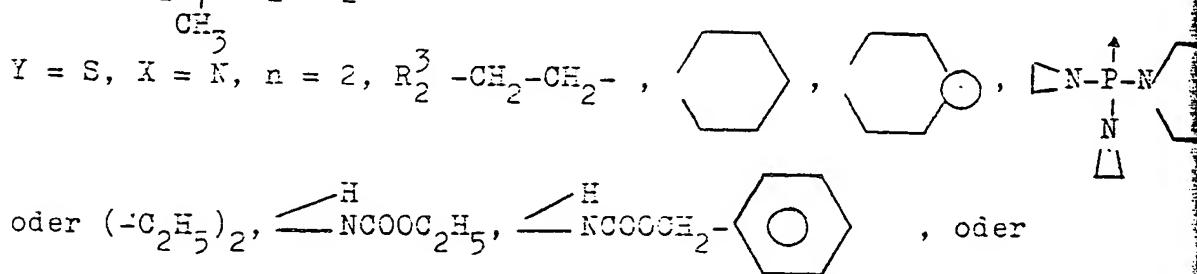


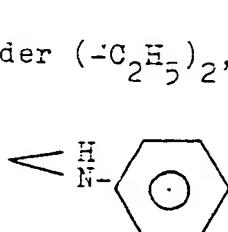
30

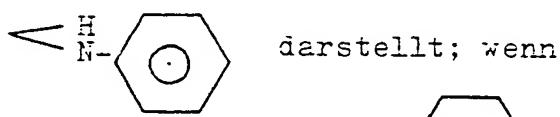


worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wobei R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können;

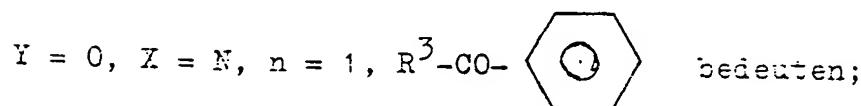
1 R^4 und R^5 zusammen mit den C-Atomen, an denen sie haften, eine gegebenenfalls ganz oder teilweise aushydrierte Phenyl- oder Naphtylgruppe bilden, die ihrerseits durch Methoxy, Hydroxy oder Dioxymethyl substituiert sein kann, wobei R^7H oder = 0 oder ein
 5 über eine $CH_2-CO-CH_2$ -Kette gebundenes gleiches Ringsystem ist, R^6CH bedeuten und Doppelbindungen in Stellung 1,2 und/oder 7,8 vorhanden sein können; oder
 10 R^6 und R^7 zusammen mit dem C und N-Atom, an denen sie haften, ein gegebenenfalls teilweise hydriertes Benzo- oder Napthoring-
 15 system bilden, das seinerseits durch Methoxy, Oxo, Methyl oder Dioxymethylgruppen substituiert sein kann, wobei die C-N-Bindung in Stellung 1,2 fahle kann und R^4 und R^5H bedeuten; $R^8 + R^9$ und $R^{11} + R^{12}-CH_2-CH_2-$ bedeuten und, wenn $Y = S$, $X = N$ und $p = 2$, $R^3_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, oder
 20 $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ bedeuten; wenn

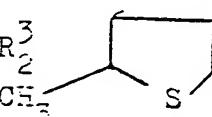


20 oder $(-C_2H_5)_2$,  , oder



25 $Y = S, X = O, n = 1, R^3-\begin{array}{c} O \\ \diagup \\ \text{cyclohexane ring with a circle inside} \end{array}-O-P-N$ ist; wenn



30 $Y = O, X = N, n = 2, R^3_2$  ist; und, wenn

$Y = O, X = O, n = 1,$

R^8 und R^9 je $-CH_2-CH_2-Cl$, $R^{11}H$ und $R^{10} + R^{12}-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-OH$ bedeuten, wenn $Y = S, X = N, p = 1, R^3_2-CH_2-CH_2-$

35

1 Die Salzbildung kann praktisch mit jeder pharmazeutisch unbedenklichen Säure, die an sich hinreichend wasserlöslich ist und damit hinreichend wasserlösliche Salze liefert, durchgeführt werden; aus ökonomischen Gründen wird vorzugsweise Salzsäure
5 eingesetzt, wodurch die entsprechenden Hydrochloride entstehen.

Die erhaltenen Alkaloidthiophosphorsäureamid-Salze unterscheiden sich in ihrer cytostatischen und damit pharmakologischen Wirksamkeit nicht von den entsprechenden Basen; sie sind jedoch im Hinblick auf ihre wesentlich bessere Wasserlöslichkeit leichter und exakter zu dosieren, und es treten keine, den bisher notwendigerweise vorwendeten organischen Lösungsmitteln zugeschreibende störende Nebeneffekte auf.

15 Als Alkaloidsalze der Formel (II) kommen auch Salze, insbesondere das Hydrochlorid, von Berberin, von Sanguinarin sowie schließlich die Salze der Alkalioide des großen Schöllkrautes und andere Alkalioide infrage (vergleiche hier auch die Strukturformeln der Abb. 1 bis 17).

20

Die Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem cytostatischen Mittel wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch bei erhöhter Temperatur durchgeführt; es kann aber auch zunächst die Alkaloidbase mit dem Thiophosphorsäureamid umgesetzt werden, worauf das Reaktionsprodukt in das Salz übergeführt werden kann. Die Umsetzung der Verbindung des Alkaloids mit dem Cytostaticum mit der jeweils gewünschten Säure wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausfällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extrahiert werden kann.

Die Zusammensetzung eines Präparates, beispielsweise jenes, das aus Alkaloiden des Chelidonium majus L. besteht, basiert auf der Reaktion der Alkalioide mit alkylierenden Substanzen, etwa mit Thiphosphorsäuretriaziridid (Thio-PEPA).

Diese Substanz hat drei reaktive Gruppen, die sich entweder mit den Alkaloidmolekülen verbinden oder durch OH oder NH₂ Gruppen.



1 substituiert werden können. Auf diese Weise können, wenn sich diese Substanz mit einem einzelnen, reinen Alkaloid verbindet, eine ganze Reihe von verschiedenen Reaktionsprodukten entstehen. Um nun einfachere Reaktionen zu untersuchen, wurden in
 5 Versuchsreihen einzelne Alkalioide mit Thio-TEPA, Cyclophosphamid und anderen organischen Verbindungen versetzt. Im Falle des Chelidonins ließen sich mindestens 12 Reaktionsprodukte durch Dünnschichtchromatographie nachweisen. Um eine exakte Analyse dieser Reaktionsprodukte zu erhalten, wurde
 10 einige chromatographisch isoliert auskristallisiert.

Die sich bei der Elementaranalyse dieser Komponenten ergebenden chemischen Formeln sind in ihrer möglichen molekularen Struktur auf den Abbildungen 1 bis 17 dargestellt.

15 Wenn eine Mischung verschiedener Alkalioide mit Thio-TEPA versetzt wird, besteht die Möglichkeit, daß drei Moleküle verschiedener Alkalioide über ein Thio-TEPA-Molekül miteinander verbunden sind und daher eine sehr große Anzahl von Komponenten synthetisiert wird. In dieser sehr komplexen Mischung aus Reaktionsprodukten sind einige enthalten, welche für die einzigartige Form von biologischer Aktivität verantwortlich sein können.

20 Tatsächlich ergaben sich bei Auftrennung der Reaktionsprodukte von Thio-TEPA und dem Alkaloidextrakt von Chelidonium majus L. mit Hilfe der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie mehr als⁵⁰ im UV-Licht fluoreszierende Punkte.

25 Weiterhin ließ sich nachweisen, daß in dem Präparat U-1411 (hier erfolgte die Umsetzung der Alkalioide von Chelidonium majus L. mit Thiophosphorsäuretriaziridid, gen. Thio-TEPA) keine freien Äthylengruppen des Thio-TEPA vorliegen. Dieser Nachweis wurde erbracht:

- 30 1. durch eine chemische Analyse und
- 35 2. dadurch, daß beim biologischen Test die Dosis letalis für Thio-TEPA bei 1 mg/kg Körpergewicht liegt, für das Präparat jedoch eine Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht nicht toxisch ist.

1 Außerdem hat das Präparat keine Wirkung auf Leukämie 1210 und
keine auf das Blutbild. Daraus lässt sich ableiten, daß die Aethylengruppen des Thio-TEPA, die auch für seine toxische Wirkung
verantwortlich sind, durch die Alkaloide blockiert sind.

5 Die Abbildungen zeigen wie vorgenannt¹⁷ verschiedene chemische
Strukturen, die sich aus der vollständigen Analyse einiger Re-
aktionsprodukte von Thio-TEPA und Cyclophosphamid mit Reinalka-
loiden ergeben haben.

10 Abb. 1 Chelilutin+Thiophosphorsäuretriaziridid (1-Chelilutin,
2-Thiophosphorsäuretriaziridid, 3-Chelilutin+Thiophosphorsäure-
triaziridid).

15 Berechnet: C = 49,44 % ; H = 6,36 % ;
N = 11,53 % ; P = 8,49 % ;

gefunden: C = 49,41 % ; H = 6,34 % ;
N = 10,65 % ; P = 8,67 % ;

20 Abb. 2 Chelerythrin+Thiophosphorsäuretriaziridid C₆₆H₆₉N₆O₁₅PS.

Berechnet: C = 63,45 % ; H = 5,56 % ;
N = 6,72 % ; P = 2,47 % ;

25 gefunden: C = 62,69 % ; H = 5,37 % ;
N = 5,37 % ; P = 2,35 % ;

Abb. 3 Coptisin+Thiophosphorsäuretriaziridid C₂₄H₂₇N₄U₅PS.

30 Berechnet: C = 56,02 % ; H = 5,26 % ;
N = 10,88 % ; P = 6,01 % ;
S = 6,23 % ;

35 gefunden: C = 55,94 % ; H = 5,12 % ;
N = 11,10 % ; P = 5,89 % ;
S = 6,10 % ;

1 Abb. 4 Chelidonin+Thiophorsäuretriaziridid $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$.

Berechnet: C = 60,82 % ; H = 5,79 % ; N = 6,44 % ;
P = 2,37 % ; S = 2,45 % ;

5 gefunden: C = 61,14 % ; H = 5,76 % ; N = 5,94 % ;
P = 2,40 % ; S = 2,39 % ;

Abb. 5 Protopin+Thiophosphorsäuretriaziridid $C_{32}H_{55}N_{11}O_3P_4S_3$.

10 Berechnet: C = 44,59 % ; H = 6,43 % ; N = 17,87 % ;
P = 14,37 % ; S = 11,16 % ;

gefunden: C = 44,58 % ; H = 6,14 % ; N = 17,76 % ;
C = 44,72 % ; H = 6,30 % ; N = 17,77 % ;
P = 14,04 % ; S = 12,71 % ;

15

Abb. 6 Reserpine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{72}H_{92}N_7PSO_{18} \cdot 2H_2O$,
mp 120-125°

Berechnet: C = 59,94 % ; H = 6,70 % ; N = 6,79 % ; S = 2,22 % ;

20 gefunden: C = 59,89 % ; H = 6,62 % ; N = 6,82 % ; S = 2,26 % ;

Abb. 7 Reserpine+ Thiophosphoric Triaziridide $C_{55}H_{46}N_5O_{11}PS$.

Berechnet: C = 56,21 % ; H = 6,20 % ; N = 5,61 % ; P = 4,14 % ;

25 S = 4,23 % ;

gefunden: C = 56,30 % ; H = 6,22 % ; N = 4,11 % ;

Abb. 8 Coffein+Thiophosphoric Triaziridide $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$,
mp 110-112° ; 215-216°

30

Berechnet: C = 46,66 % ; H = 5,45 % ; N = 27,22 % ; P = 4,01 %
S = 4,15 % ;

gefunden: C = 47,37 % ; H = 5,44 % ; N = 27,25 % ; P = 4,02 %
S = 4,15 % ;

35

Abb. 9 Narcotine + Thiophosphoric Triaziridide $C_{28}H_{35}N_4PSO_7$,
mp 225-226°

Berechnet: C=55,60%; H=5,85%; N=9,29%; P=5,15%; S=5,29%;
 gefunden: C=55,34%; H=5,69%; N=9,52%; P=4,80%; S=5,29%;

Abb. 10 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide C₇₄H₁₀₆N₅O₂₂PS,
 5 mp 197-200°

Berechnet: C=60,02%; H=7,21%; N=4,72%; P=2,09%; S=2,16%;
 gefunden: C=60,30%; H=7,22%; N=4,58%; P=2,09%; S=2,16%;

10 Abb. 11 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide C₃₉H₅₉N₄O₁₁PS,
 mp 210-211°

Berechnet: C=56,92%; H=7,22%; N=6,80%; P=5,76%; S=5,86%;
 gefunden: C=56,91%; H=7,12%; N=6,89%; P=3,60%; S=3,73%;

15 Abb. 12 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide C₃₅H₅₅N₄PSO₁₁,
 mp 190-192°

Berechnet: C=54,83%; H=7,19%; N=7,26%;
 20 gefunden: C=54,83%; H=6,98%; N=6,74%;

Abb. 13 Pilocarpine+Thiophosphoric Triaziridide C₂₆H₃₁N₃O₇

25 Abb. 14 Allocryptopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 N',O-Propylenphosphorsäureesterdiamid) C₄₉H₆₅N₄O₁₂Cl₂P,
 mp 159-160°

Berechnet: C=58,22%; H=6,27%; N=5,58%; P=5,08%; Cl=7,06%;
 gefunden: C=58,25%; H=6,25%; N=5,40%; P=2,53%; Cl=7,41%;
 30 C=54,84%; H=6,16%; N=5,62%; P=2,51%; Cl=7,26%;

35 Abb. 15 Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 N',O-Propylenphosphorsäureesterdiamid) C₄₇H₅₅N₄O₁₂PCl₄,
 mp 239-242°

Berechnet: C=54,24%; H=5,32%; N=5,38%; P=2,97%; Cl=13,62%;
 gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,72%; Cl=10,13%;
 C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; P= Cl=9,91 %



1 Abb. 15 a Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 5 N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) C₄₇H₅₉N₄O₁₂PCl₄
 mp 239-242°

5 Berechnet: C=54,03%; H=5,69%; N=5,36%; P=2,96%; Cl=13,57%;
 gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,27%; Cl= 10,13%;
 C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; Cl= 9,91%;

10 Abb. 15 b Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) C₄₇H₅₉N₄O₁₂PCl₄
 mp 239-242°

Berechnet: C=54,03%; H=5,69%; N=5,36%; P=2,96%; Cl=13,57%;
 gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,27%; Cl=10,13%;
 C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; Cl= 9,91%;

15 Abb. 16 Chelerythrine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) C₂₇H₃₇N₃O₉PCl₂,
 mp 188-192°

20 Berechnet: C=49,93%; H=5,74%; N=6,64%; P=4,76%; Cl=10,91%;
 gefunden: C=49,85%; H=5,31%; N=6,06%; P=4,95%; Cl=13,23%;
 C=49,84%; H=5,24%; N=5,96%; Cl=14,24%;

25 Abb. 17 Chelidonine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
 N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) C₂₇H₃₅N₃O₇PCl₃,
 mp 273-276°

Berechnet: C=49,82%; H=5,41%; N=6,45%; P=4,75%; Cl=16,33%;
 gefunden: C=49,26%; H=5,07%; N=5,12%; P=3,50%; Cl=16,50%;

30 Für diagnostische Untersuchungen ist von Bedeutung, daß das Prä-
 parat Uzraín (Chelidonium majus L. Alkaloid-Thiophosphorsäure-
 triaziridid-derivate) die Eigenschaft hat, im ultravioletten
 Licht gelbgrünlich zu fluoreszieren.

35 Die Anregungsfrequenzen liegen innerhalb des Frequenzbereiches
 von 220 bis 490 nm. Die Spektralbreite der Fluoreszenz erst-
 reckt sich von 410 nm bis 665 nm, das Maximum liegt bei 550 nm.
 Diese große Spektralbreite erklärt sich dadurch, daß sich das
 Präparat aus einer Gruppe verschiedener Alkaloidderivate zusam-
 mensetzt. Die Sichtbarkeitsgrenze der Fluoreszenzerscheinung
 unter UV 366 nm an der Platte für Dünnschichtchromatographie

1 liegt bei einer Verdünnung von 0,000007 mg/ml, 0,000003 mg
7 pro 1 mm².

5 Diese Eigenschaft behält das Präparat auch im lebenden Körper
bei, so daß in klinischen Versuchen auch die Verteilung des
Präparates Ukraine im Organismus beobachtet werden konnte.

Einige klinische Beobachtungen sollen nachfolgend aufgezeigt
sein:

Fall 1:

10 Pat.M.B., 64 Jahre, männlich, Diagnose: Adenocarcinom des
Rectums mit ausgedehnter Metastasierung im LWS-Bereich, Os il.
sin. und Femur dext.

15 Es wurden 2 Kuren mit dem Präparat Ukraine nach dem bereits an-
geführten Therapieschema durchgeführt. Dosis 140 mg und 160 mg.
Verläuft: Besserung des Allgemeinzustandes, geringerer Verbrauch
von Analgetica. Subjektiv besseres Befinden, wellenartig an-
und abschwellendes Wärmegefühl im Tumorbereich.

20 Fluoreszenzfaktor: 6 Tage nach Beendigung der 2 Kur deutliche
abgegrenzte Fluoreszenz im Hautareal über dem Tumor und seiner
Umgebung. Dazu noch Fluoreszenz in einem abgegrenzten klinisch
tumorfreien Hautareal. Diese Stellen sind identisch mit den
25 als wärmer empfundenen Bereichen. Die größere lokale Wärme-
entwicklung ist durch Fieberstreifen objektivierbar. 13 Tage
später ist die Fluoreszenz deutlich weniger intensiv. Unregel-
mäßig fleckiges Muster.

Fall 2:

30 Pat.R.N., 68 Jahre, männlich, Diagnose: Bronchus-Ca li. Ober-
lappen. Histologisch: Großzelliges, infiltratives N. bronchi.
Ikterus, Lebermetastasen.

35 Dreimalige diagnostische Applikation von Ukraine. Gesamtmenge
130 mg. Starke Fluoreszenz von Handtellergroße über dem Xyphoid.
Fragliche Fluoreszenz über der linken Thoraxwand.
Eine Woche später: keine Fluoreszenz nachweisbar.

Fall 3:

Pat.M. L., 72 Jahre, weiblich, Diagnose: Pankreascarcinom,
zahlreiche Lebermetastasen. Operation: Probatoria und P.E. aus
einer Lebermetastase. Histologisch: Metastase eines polymorphen

1 ligen, zum Teil schleimbildenden Adenocarcinoms. Ständige Schr-
 5 rzen und starker Alkaloidverbrauch, Epiduralkatheter, Instillation v. Carbostesin, Splanchnicusblockade. Ultraschall: Leber-
 10 metastasen, großes Pankreasca. Eine Kur mit Ukraine, unterbro-
 chen durch Placebogabe.

15 Palpatorisch: Verkleinerung des li. Leberlappens von 5 auf 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Metastasen anscheinend weicher.
 Nach den Injektionen von Ukraine steigen die Leukozyten auf 13000 an. Fluoreszenz: wenige Tage nach Therapiebeginn medial
 20 der Po. Wunde einmalig 30 mm große Fluoreszenz, später nicht reproduzierbar.

Fall 5:

25 Pat. R.M., 73 Jahre, weiblich, Diagnose: inoperables Magencarci-
 nom. Operation: Probatoria und partielle Netzresektion. Am Vor-
 abend der Operation zweimal 20 mg Ukraine i.v.. Histologisch:
 Ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa des großen Netzes bei
 Adenocarcinom des Magens. Fluoreszenzfaktor: starke Fluoreszenz
 20 des resez. Netzteiles. N. B. : Keine Fluoreszenz des großen
 Netzes bei gesunden P. Knoten in der Mamma (cystische Mastopathie) fluoresziert nach Ukraine nicht.

Fall 9:

30 Pat. W. S., 26 Jahre, männlich, Diagnose: Narbenkeloid (über dem
 25 Xyphoid). 0,5 mg Ukraine in 1 ml 0,9 % ig Natrium chloratum phys-
 iolog subkutan 50 cm vom Keloid entfernt (Nabelbereich), etwa
 eine Minute nach der Injektion starke Fluoreszenz des Keloids,
 hält 2 Tage an.

35 Fall 10:

Pat. N.U., 58 Jahre, weiblich, Diagnose: Mammacarcinom. Histolo-
 gisch: Carcinosis pleuræ, multiple Knochenmetastase. Zustand
 nach rezidivierenden Pleuraergüssen, Cytostatika-Instillation.
 2,5 mg Ukraine-Injektion. Nach kurzer Zeit Fluoreszenz deutlich
 35 an der Stelle des Pleuraerguß-Drains. (4 RFI unter OP Narbe).
 Leichte Fluoreszenz im Bereich der Mamma-Amputationsnarbe.

ERSATZPLATT



1 Summarische klinische Ergebnisse

Es wurde 60 Patienten mit dem Präparat Ukraine behandelt, 59 davon in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Krebskrankung. Im Laufe klinischen Erfahrungen zeigte sich, daß das Präparat in unterschiedlicher Weise das Tumorwachstum beeinflußt, jedoch in keinem Falle zu einer nennenswerten Knochenmarksdepression führte.

Es konnte 3 Gruppen von Patienten unterschieden werden:

10 Gruppe I umfaßte 8 Patienten - 2 Patientinnen mit Mamma- Ca; 2 Patienten mit malignem Melanom; 1 Patient mit basocellulärem Epitheliom; 1 Patient mit Rezidiven eines Zylinderzellcarcinoms der Parotis; 2 Patientinnen, die vermutlich ein Mamma-Carcinom haben, von denen eine der beide der Entnahme einer Gewebsprobe 15 nicht zustimmt und bei der anderen nur multiple Metastasen eines Adenocarcinoms im Axillar- und Supraclavicularbereich auftragen, der Primärtumor aber nicht lokalisiert werden konnte. In allen diese 8 Fällen zeigte sich eine deutliche Remission des Tumorgewebes, wobei sich das Tumorgewebe zum Teil in der 20 umgekehrten Reihenfolge seiner Entstehung zurückbildete, d.h. diejenigen Metastasen, die zuletzt aufgetreten waren, verschwanden als erste. Es traten dabei keine Nekrosen auf, sondern es kam zunächst zu einer deutlichen Abgrenzung des Tumorgewebes gegen die Umgebung und zu einem Rückgang der lokalen Schwel- 25 lung und evtl. auch der bestehenden Lymphödeme bei Abflußbehinderung. Anschließend wurde der Tumorknoten langsam kleiner. Bei diesen Patienten zeigte sich sofort nach den ersten Injektionen eine deutliche Wirkung in Form von subjektiven Sensationen wie:

30 Nachlassen der Schmerzen, in einem Fall schon 1-2 Stunden nach der Injektion; Wärmgefühl im Tumor, was bei einem Patienten als lokale Erwärmung nachgewiesen werden konnte; Spannung und Kribbeln im Tumorbereich; Hitzewallungen, Tachycardie, leichter Schwindel oder Kopfschmerz; erhöhte Urinausscheidung; Müdigkeit, 35 Abgeschlagenheit, Übelkeit und zum Teil Depressionen. Diese Symptome traten nicht alle gleichzeitig auf, aber bei allen Patienten traten einige davon in individueller Reihenfolge nach jeder Injektion auf.



1 Aus den Aufzeichnungen einer Patientin geht eine deutliche Korrelation der gemessenen Puls-, Blutdruck- und Temperaturwerte mit Auftreten der genannten subjektiven Phänomene hervor. Gruppe III umfaßte 27 Patienten: 10 Bronchial-Ca; 6 Mamma-Ca;

5 2 Ovarial-Ca; 2 Uterus-Ca; 1 Pánreas-Ca; 2 Rektum-Ca; 1 Magen-Ca und einen Abdominaltumor, bei der wegen des fortgeschrittenen Zustandes der Primärtumor nicht eindeutig lokalisiert werden konnte.

10 Im Unterschied zu Gruppe I zeigte sich hier in Bezug auf den Tumor und im Sinne der beschriebenen Nebensymptome keine Wirkung. Auch bei längerer Behandlungsdauer und höherer Dosierung zeigten sich keinerlei Veränderungen, die auf das Präparat Ukraine zurückgeführt werden konnten.

15 Gruppe II war sozusagen eine Zwischengruppe und bestand aus 25 Patienten im extrem fortgeschrittenen Krankheitszustand: 9 Mamma-Ca; 7 Bronchial-Ca; Rektum-Ca; 2 Osteosarkom; 1 Prostata-Ca; 1 Schilddrüsen-Ca; 1 Colon-Ca; 1 Magen-Ca und 1 Abdominaltumor. Hier war die Wirkung des Präparates sehr unterschiedlich. Bei allen diesen Patienten traten nach längerer Behandlungsdauer

20 die Begleitsymptome wie in Gruppe I beschrieben auf, jedoch nicht so schnell.

25 Die Wirkung auf den Tumor bei diesen Patienten nicht so ausgeprägt, was aber auch unter anderem darauf zurückgeführt werden muß, daß das Krebswachstum schon zum Teil sehr weit fortgeschritten war. Bei 2 Patienten mit Bronchial-Ca kam es zu einer kurzzeitigen Remission des Tumors, bei 2 Patienten zu einem zeitweiligen Wachstumstillstand. Bei 4 Patienten mit Mamma-Ca kam es zu einer Verheilung von Exulcerationen über Metastasen und bei 8 Patienten zu einem Rückgang von tumorbedingten Schmerzen,

30 zum Teil bis zur Schmerzfreiheit. Bei einer Patientin mit einem infiltrierenden Schilddrüsencarzionon-Rezidiv veränderte sich der Tumor dergestalt, daß er gegen das gesunde Gewebe gut abgrenzbar wurde. Bei fast allen diesen Patienten besserte sich der Allgemeinzustand zum Teil wieder Erwarten, auch wenn das Tumorgewachstum nicht aufgehalten werden konnte. Zur besseren Verdeutlichung wird aus jeder Gruppe jeweils eine repräsentative Krankengeschichte beigefügt.

35

ERSATZBLATT



1 Gruppe I:

2 Pat. T. J., weiblich, 40 Jahre, Diagnose: Malignes Melanom.
3 Histologisch verifiziert. (1977 wurde bei der Patientin ein
4 malignes Melanom am linken Bein festgestellt und operativ be-
5 handelt.)

10 1980 wurde eine Lymphknotenmetastase in der linken Leiste mit
11 einer Größe von 5 x 5 cm festgestellt und die Patientin dara-
12 ufhin mit Ukrainian behandelt. Sie erhielt im Laufe von drei Ku-
13 ren insgesamt 680 mg.

14 15 Während der ersten Kur tragen zeitweise Abgeschlagenheit,
16 Muskelschmerzen und schlechtes Wohlbefinden und eine 10 Tage
17 dauernde Vergrößerung der Lymphknotenmetastasen auf. Nach der
18 zweiten Kur hatte der Lymphknoten nur noch Walnußgröße und
19 nach der dritten die Größe eines Bohnenkernes; er war hart und
20 nur noch schwer zu tasten. Das Wohlbefinden war gut.

21 Gruppe II:

22 Pat. H. G., weiblich, 63 Jahre, Diagnose: Mammacarcionom li.
23 mit supraclavikulären Lymphknotenmetastasen und Knochenmetasta-
24 sen. Vorher durchgeführte systematische Therapie:
25 Nolvadex von Juni 1977 bis Januar 1978; Polychemotherapie mit
Endoxan, Methotrexat, Fluor-Uracil und Frednisolon, später Kom-
binationstherapie mit Adriblastin-Endoxan vom März 1978 bis
April 1979. Elipten (Aminoglutethimid) von April 1979 bis Janu-
26 -ar 1980.

27 Therapiebeginn mit Ukrainian am 29.2.1980. Befund bei Therapie-
28 beginn: 5 x 5 cm große exulcerierte supraclavikuläre Metastase.
29 Subjektiv Druckgefühl im Bereich der Augen sowie Spannungsge-
30 fühl li. supraclavikulär. Die Therapie wurde mit 2,5 mg begin-
nen. Gleich am Anfang bemerkte die Patientin ein Wärmegefühl im
31 Bereich der li. Körperseite und unter dem supraclavikulären
Tumcr. Dieses Wärmegefühl wiederholte sich nicht mehr. Bereits
nach 6 Spritzen war li. supraclavikulär keine Exulceration
mehr sichtbar, die Tumogröße selbst war jedoch unverändert.
32 Subjektiv war das Spannungsgefühl ebenso verschwunden wie das
seit zwei Jahren bestehende Druckgefühl im Bereich der Augen.
Bei der letzten Kontrolle am 8.4.1980 war die Patientin subje-
ktiv beschwerdefrei. Sie klage über mäßigen Gewichtsverlust.
33 Lokalbefund li. supraclavikulär unverändert. Derzeit keine Exu-

Best Available Copy

1 lceration nachweisbar. Labormäßig (Blutbild, SMA, Serumcalcium) keine pathologischen Befunde. Es konnten keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt werden.

5 Gruppe III:

Pat. K. G., weiblich, 58 Jahre, Diagnose: Adeno-Solides Ovarialcarcinom; operativ entvernt.

Vorher durchgeführte systematische Therapie:

Endoxan 1200 mg per Infusionen. Kobaltbestrahlung 4500 rd/g.

10 Prophylaktische Therapie mit Ukrain. Während der Behandlung zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen oder subjektive Wahrnehmungen wie Schwindel, Temperaturanstieg, Tachykardie oder Depressionen. Das Allgemeinbefinden und der Appetit besserten sich. Einen Monat nach Therapiebeginn wurde ein Knoten in der linken 15 Brust festgestellt, worauf nach einer Woche eine Mampektomie nach Patey durchgeführt wurde. Die Histologie zeigt ein teilweise nekrotisierendes solides Carcionom. Die Behandlung mit Ukrain wurde abgebrochen.

Zur Ergänzung des Wirkungsmechanismus wurden Untersuchungen 20 über die immunstimulierende Wirkung von Ukrain in vitro im sogenannten Lymphozyten-Transformations-Test durchgeführt.

Lymphozyten sind bekanntlich immunkompetent, wenn sie fähig sind das spezifische Antigen zu erkennen, oder wenn sie fähig sind, auf dieses zu reagieren. Solche Zellen werden Immunzyten genannt und ihre Vorstufen Immunoblasten.

25 Die Bildung von Immunoblasten kann auch in vitro durchgeführt werden. Die Immunoblasten haben eine Größe von $20-30 \mu$, normale Lymphozyten dagegen nur eine Größe von $5-15 \mu$.

Um die biologische Wirkungsweise von Ukrain zu erforschen, wurden 30 folgende immunologische Untersuchungen durchgeführt.

Für die Blastentransformation wurde isolierte Lymphozyten von Meerschweinchen nach Zusatz von Ukrain verwendet. Für die Isolation wurde eine Mischung der unter dem Handelsnamen Ficoll 4000 erhältlichen Verbindung und EDTA benutzt ($0,9$ EDTA + $0,1$ Ficoll 4000).

35 Die isolierten Lymphozyten wurden in vitro in Parker-Lösung mit einem Zusatz von $1,6 \mu\text{g}$, $0,16 \mu\text{g}$ und $0,016 \mu\text{g}$ gezüchtet.

Gleichzeitig wurden Lymphozyten in Parker-Lösung mit dem unspe-

zifischen Stymulator Phytohämagglutinin (PHA) 5 μ g/ml und ohne Zusatz zur Kontrolle gezüchtet. Um eine Bakterienbesiedelung zu vermeiden, wurde die nötige Menge der Antibiotika Fencillin, Streptomycin und Nystatin zugefügt. Die Kulturen wurden bei 37°C inkubiert und während 3 Tagen täglich die Zahl der transformierten Lymphozyten unter dem Mikroskop ausgezählt.

In jedem Präparat wurde 100 Lymphozyten ausgezählt und diejenigen, die größer als 15μ bei menschlichen und 20μ bei den Meerschweinchen Lymphozyten waren, wurden als transformiert gewertet. In allen Fällen war vor Beginn der Züchtung die Zahl der transformierten Zellen nicht größer als 10,1 %. Die Tests wurden mit den Lymphozyten von 10 gesunden Menschen und 10 gesunden Meerschweinchen durchgeführt. Diese Ergebnisse deutlich darauf hinweisen, daß das Präparat Ukraine eine Lymphozytentransformation bewirkt.

Die Dosis von Ukraine wurde, nach folgender Überlegung gewählt: da bei einer Kur mit Ukraine die mittlere Einzeldosis 16 mg beträgt, mit jeweils 1/10000; 1/100000 und 1/1000000 der Menge dosiert. Die Ergebnisse sind in den nachstehenden Tabellen I und II zusammengefaßt:

1,

25

n

30

35



Tabelle I

Prozente der transformierten Meerschweinchen-Lymphozyten

Nr.	Kultur - Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
1.	1,6 µg/ml U ^k rain	48,6	45,6	40,2
	0,16 '-' '-'	42,3	29,3	28,5
	0,016 '-' '-'	35,6	33,6	25,0
	PHA	32,2	28,3	27,9
	Ohne Stimulator	19,2	15,3	1,8
2.	1,6 µg/ml U ^k rain	53,9	30,2	18,3
	0,16 '-' '-'	48,7	32,2	32,0 (?)
	0,016 '-' '-'	27,3	30,2	18,5
	PHA	21,8	17,2	17,5
	Ohne Stimulator	13,3	12,2	19,2 (?)
3.	1,6 µg/ml U ^k rain	50,2	48,3	42,8
	0,16 '-' '-'	49,3	51,1	39,9
	0,016 '-' '-'	41,0	29,3	30,1
	PHA	32,5	29,8	22,3
	Ohne Stimulator	18,0	11,2	10,3
4.	1,6 µg/ml U ^k rain	55,6	42,3	
	0,16 '-' '-'	50,8	40,7	43,8
	0,016 '-' '-'	41,2	38,5	39,5
	PHA	33,2	27,0	18,0
	Ohne Stimulator	18,2	18,0	16,2
5.	1,6 µg/ml U ^k rain	51,3	43,5	31,5
	0,16 '-' '-'	48,2	33,2	33,5
	0,016 '-' '-'	39,9	31,5	30,2
	PHA	33,4	26,3	11,3
	Ohne Stimulator	12,3	12,3	6,4

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
5	6. 1,6 μ g/ml Ukkain	58,5	57,9	41,8
	0,16 -'-' -'-'	48,3	50,0	43,2
	0,016 -'-' -'-'	40,1	35,2	30,0
	PHA	30,2	22,1	17,3
10	Ohne Stimulator	19,0	18,2	13,5
	7. 1,6 μ g/ml Ukkain	43,3	41,2	39,8
15	0,16 -'-' -'-'	42,3	36,6	36,2
	0,016 -'-' -'-'	41,2	37,2	35,5
	PHA	33,3	33,4	27,2
	Ohne Stimulator	15,1	16,1	13,2
20	8. 1,6 μ g/ml Ukkain	46,7	45,1	40,3
	0,16 -'-' -'-'	43,1	39,2	31,1
	0,016 -'-' -'-'	35,6	29,8	24,2
	PHA	31,3	27,0	24,3
25	Ohne Stimulator	12,2	10,1	10,5
	9. 1,6 μ g/ml Ukkain	53,3	51,5	41,2
30	0,16 -'-' -'-'	49,6	47,2	42,2
	0,016 -'-' -'-'	39,2	36,7	34,6
	PHA	38,3	32,8	25,2
	Ohne Stimulator	18,1	16,7	11,3
35	10. 1,6 μ g/ml Ukkain	56,2	53,6	40,7
	0,16 -'-' -'-'	49,3	42,8	34,5
	0,016 -'-' -'-'	39,8	37,3	28,3
	PHA	34,2	33,2	27,5
	Ohne Stimulator	12,0	10,2	6,4

1 Tabelle II
Prozente der transformierten menschlichen Lymphozyten

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Befrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
1.	1,6 μ g/ml Ukrain	47,2	43,4	41,2
	0,16 -'-' -'-'	43,8	39,2	38,6
	0,016 -'-' -'-'	39,6	36,7	35,2
	PHA 5 μ g/ml	36,6	24,8	20,8
2.	Ohne Stimulator	11,1	9,2	9,0
	1,6 μ g/ml Ukrain	49,3	41,2	37,2
	0,16 μ g/ml -'-'	43,2	40,3	33,2
	0,016 -'-' -'-'	38,6	36,2	26,8
3.	PHA 5 μ g/ml	31,2	28,0	21,2
	Ohne Stimulator	18,4	14,1	8,4
	1,6 μ g/ml Ukrain	19,1	18,8	16,2
	0,16 -'-' -'-'	19,5	18,2	15,3
4.	0,016 -'-' -'-'	14,2	15,3	13,2
	PHA 5 μ g/ml	33,1	28,2	14,1
	Ohne Stimulator	10,7	9,3	15,3
	1,6 μ g/ml Ukrain	43,9	42,8	39,4
5.	0,16 -'-' -'-'	41,2	40,6	41,2
	0,016 -'-' -'-'	33,6	32,1	31,2
	PHA 5 μ g/ml	40,2	33,6	28,3
	Ohne Stimulator	13,6	12,3	10,8
6.	1,6 μ g/ml Ukrain	53,5	51,5	47,8
	0,16 -'-' -'-'	48,6	43,6	41,0
	0,016 -'-' -'-'	37,2	37,8	36,2
	PHA 5 μ g/ml	36,4	28,5	25,4
7.	Ohne Stimulator	15,3	14,4	12,8

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
5	6. 1,6 µg/ml Ukkain	55,5	53,4	51,5
	0,16 -'-' -'-'	51,2	49,1	47,3
	0,016 -'-' -'-'	43,2	36,2	36,0
	PHA 5 µg/ml	37,1	36,2	34,7
10	Ohne Stimulator	19,3	18,4	16,5
	7. 1,6 µg/ml Ukkain	48,6	46,8	42,5
	0,16 -'-' -'-'	47,2	45,2	24,5
	0,016 -'-' -'-'	39,8	32,0	21,2
15	PHA 5 µg/ml	30,1	26,8	19,0
	Ohne Stimulator	14,7	13,1	8,5
	8. 1,6 µg/ml Ukkain	52,3	37,4	21,8
	0,16 -'-' -'-'	43,3	25,3	19,3
20	0,016 -'-' -'-'	41,2	19,4	17,4
	PHA 5 µg/ml	37,3	19,5	20,1
	Ohne Stimulator	9,0	8,3	8,2
	9. 1,6 µg/ml Ukkain	47,2	32,8	29,1
25	0,16 -'-' -'-'	43,4	36,4	34,2
	0,016 -'-' -'-'	38,6	25,0	20,0
	PHA 5 µg/ml	36,6	26,6	21,4
	Ohne Stimulator	15,3	13,3	10,7
30	10. 1,6 µg/ml Ukkain	48,3	37,4	33,3
	0,16 -'-' -'-'	43,4	41,2	36,8
	0,016 -'-' -'-'	37,1	36,2	29,1
	PHA 5 µg/ml	30,0	19,4	18,4
35	Ohne Stimulator	9,3	9,6	5,3

1 In den Test zeigte sich eine statistische signifikante Def-
 ferenz zwischen der Anzahl der transformierten Lymphozyten vo
 Menschen und Tieren und den Kontrollgruppen bei Anwesenheit
 von Ukraine. Daraus kann der schluß gezogen werden, daß das
 5 Präparat Ukraine eine immunologische Wirkung besitzt und das
 menschliche Abwehrsystem stimuliert.

10 Nur in einem von 10 Fällen (siehe Tabelle II, Nr. 3) zeigte sich
 keine deutliche Transformierung von Lymphozyten. Es handelt
 sich dabei um menschliche Lymphozyten. Bei Patient Nr.3 kön-
 nte also unter Umständen ein "In vitro-Äquivalent" zu dem
 klinischen Phänomen vorliegen, bei dem einzelne Patienten auf
 Ukraine überhaupt keine Reaktion zeigten.

15 Bei allen anderen Patienten eine höhere Transformationsrate
 erzielt wurde als mit PHA.

20 15 Es ist in diesem Zusammenhang besonders auffällig, daß bei sehr
 vielen Patienten nach den ersten Ukraine-Injektionen Infektio-
 nskrankheiten verschwanden; darunter waren hartnäckige Mycosen,
 die vorher auf keine Therapie angesprochen hatten, Fälle von
 chronischer Bronchitis und Halsentzündungen unklarer Genese,
 25 sowie andere, nach Ansicht derbehandelnden Ärzte, sowohl
 viral als auch bakterielle Erkrankungen. Scheinbar verursacht
 das Präparat eine Stimulierung der natürlichen Killerzellen,
 deren Funktion die Zerstörung von Tumorzellen und virusbefal-
 lenen Zellen bzw. Bakterien und Pilzen ist.

30 25 Schließlich ergab noch die Durchführung der an sich bekannten
 Agar-Gelelektrophorese mit Ukraine unter Verwendung von 0,05 mg
 Ukraine, das auf Agar-Gel (Sörensen Puffer + NaCl) in eine kleine
 Kerbe gegeben und 4 Stunden bei 70 Volt und 2 mA gefahren
 wurde, wobei ein Filterpapier auf die Oberfläche gepreßt, der
 Start und die Polung markiert, bei Betrachtung unter der UV-
 Lampe ein zum negativen Pol gerichtetes fluoreszierendes Band.
 Die fluoreszierenden Fraktionen waren positiv geladen.

35 35 Aus dem Vorstehenden wird klar erkennbar, daß die eingangs
 angesprochenen Präparate bzw. Verbindungen sowohl zum Diagno-
 stizieren als auch zur therapeutische Behandlung von Tumoren
 aller Art, aber auch für infektiöse Krankheiten, eingesetzt
 werden können, wofür erfinderisch die fluoreszierende Wirkung
 der Präparate von großer Bedeutung ist. Zur Diagnose ist
 es für die Früherkennung somit möglich, nach Injektion des

1 bzw. der Präparate durch deren Kumulierung im erkrankten Gewebebereich eine rasche und zuverlässige Frühdiagnose vorzunehmen, die sich erkennen läßt einmal in dem schnellen Abbau
5 der Injektionsflüssigkeit aus dem injizierten Bereich und in der Lokalisierung derselben im erkrankten Bereich, also beispielsweise im Tumorgewebe.

10 Diese Beobachtung erstreckt sich auch auf alle endoskopischen Verfahren wie Bronchoskopie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie, Oesophagoskopie, Oto-Rhinoskopie, Laryngoskopie, Rektoskopie, Proktoskopie u.a., wobei z.B. Kaltlicht durch UV-Licht ersetzt wird.

15 In diesem Zusammenhang ist als weitere diagnostische Methode denkbar die Anlagerung eines radioaktiven Isotops an das Präparat, so daß in an sich bekannter Weise die Radioaktivität mit entsprechenden Detektoren gemessen und ihre Kumulierung beispielsweise mit einem Gamma-Strahlen-Scanner aufgezeichnet werden kann. Die vorstehenden Ergebnisse zeigen aber auch die Stimulierung etwa der Lymphozyten zu Immunzyten mittels der aufgezeigten Präparate, was gleichbedeutend ist mit der Erzeugung von sogenannten Killer-Zellen, die das befallene bzw. körperfremde Gewebe oder die eingedrungenen Viren und dergleichen zerstören. Dieser hohe therapeutische Effekt wurde sowohl im Hinblick auf die Vernichtung von karzinogenen Geweben, also zur Heilung von Tumorerkrankungen, als auch Virenerkrankungen, Bakterienerkrankungen und Pilzerkrankungen festgestellt, und es konnte darüber hinaus auch eine Heilung von Polyarthritis erkannt werden.

20 Schließlich ist neben der Markierung der auf gezeigten Präparate mit fluoreszierenden Stoffen und radioaktiven Isotopen auch noch eine Dotierung mit strahlungsabsorbierenden Verbindungen oder Radikalen denkbar, so daß etwa die Kumulierung in einem bestimmten Gewebebereich durch die dann dort erhöhte Absorption von Röntgenstrahlung erkenntbar wird.

35

A
3
0

ERSATZBLATT



1 P a t e n t a n s o r i c h e

1. Verfahren zum Diagnostizieren und für die therapeutisch Behandlung von Tumoren und/oder infektiösen Krankheiten verschiedenster Art unter präparativem Einsatz von Alkaloidverbindungen bzw. deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Stimulierung der zellulären Abwehr bewirken, die sich gegen Tumorzelle, virusbefallene Zellen und andere Antigene richtet, daß die eine affinitive Wirkung auf Tumorgewebe mit rascher Akkumulierung aufweisenden präparativen Verbindungen bezüglich ihrer fluoreszierenden, radioaktiv dotierten und/oder strahlenabsorbierenden Wirkung nach erfolgter Applikation mit hierfür geeigneten Detektoren verfolgt und dadurch ihr Abbau an der Applikationsstelle und die lokale Akkumulierung im erkrankten Gewebebereich in Abhängigkeit von der Zeit festgestellt wird und/oder durch Koppelung an cytostatische Verbindungen eine direkte lokale Tumorbekämpfung ermöglichen.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Präparate mit radioaktiven Isotopen markiert werden.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Präparate mit unter UV-Licht fluoreszierenden Stoffen versetzt oder eingesetzt werden bzw. selbst fluoreszierend sind.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Präparate mit Röntgenstrahlen absorbierenden Verbindungen oder diese Verbindungen mit entsprechenden Radikalen beaufschlagt werden.

35

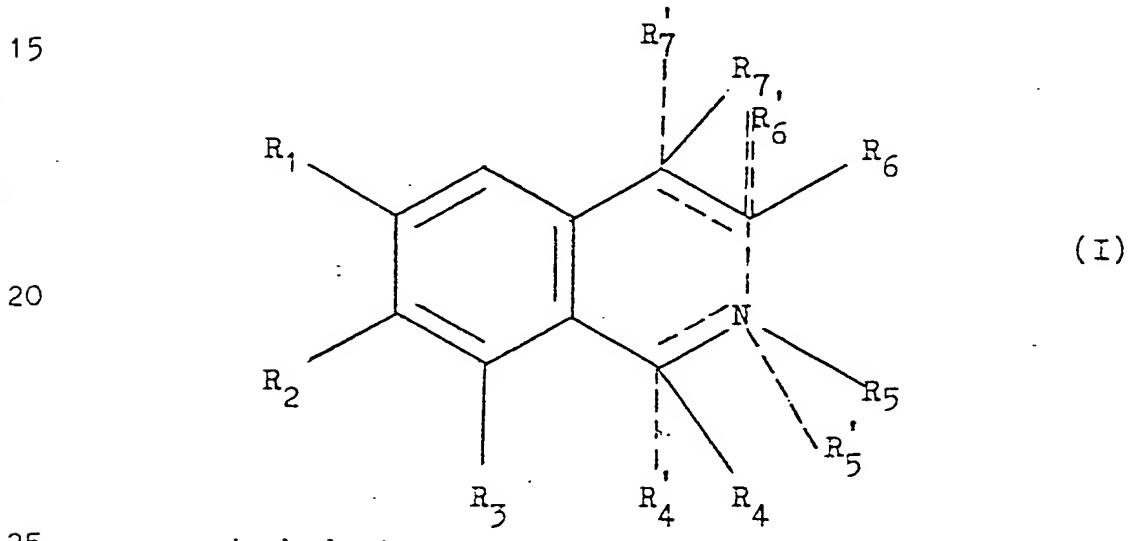
ERSATZBLATT



5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß durch die Anreicherung der oder des Abwehrzellen bildenden Präpatrates im Akkumulierungsbereich maligne Tumorzellen gleichermaßen wie andere antigene Strukturen (Viren, Bakterien, Pilzerkrankungen usw.) vernichtet werden.

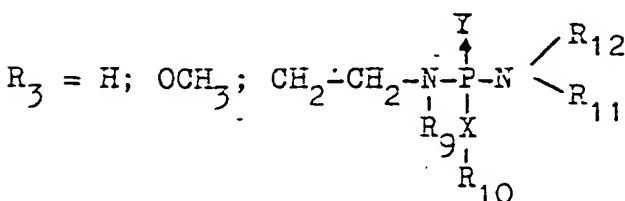
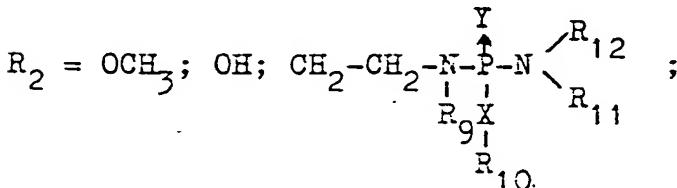
10 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das bzw. die Präparate zur Behandlung von Polyarthritis, als Analgetikum und/oder postoperativen Entzündungshemmung verwendet wird.

15 7. Neues Alkaloiderivat der allgemeinen Formel (I),

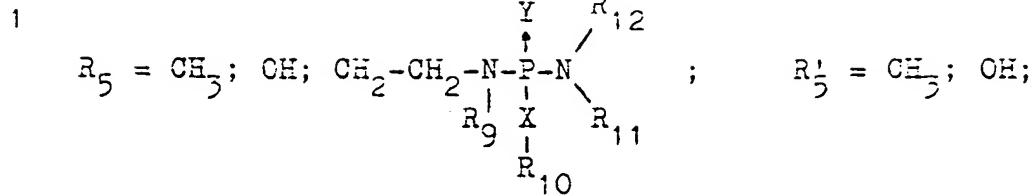


worin bedeuten

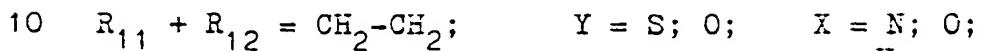
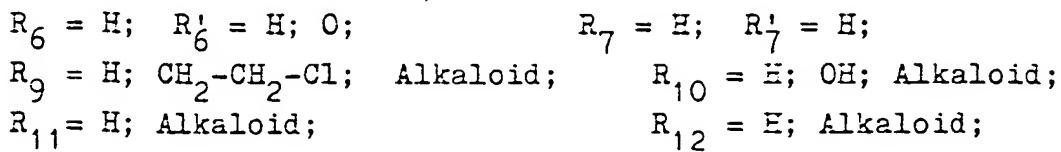
30 $R_1 = H; OCH_3;$



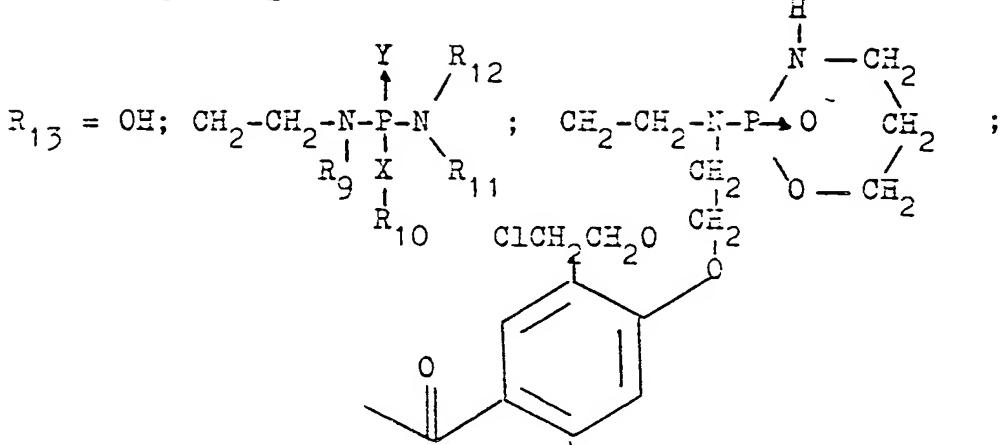
ERSATZELATT



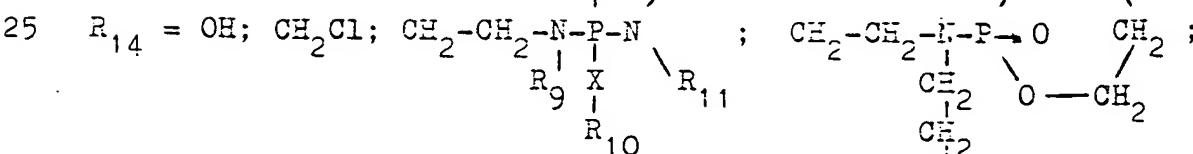
5



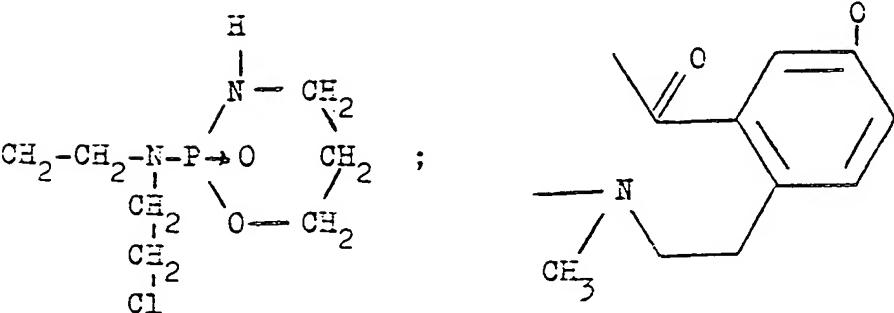
15



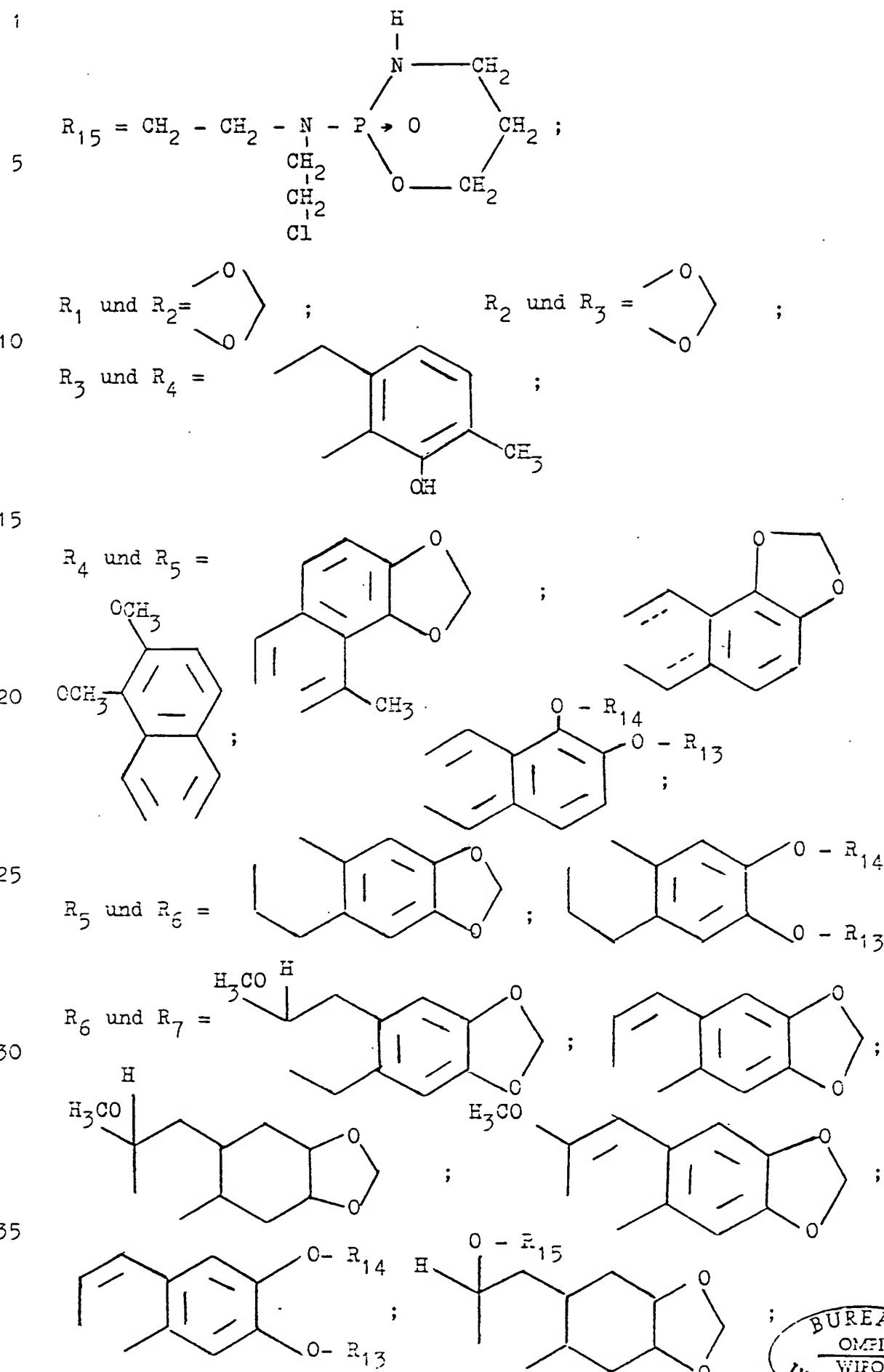
20



30



35

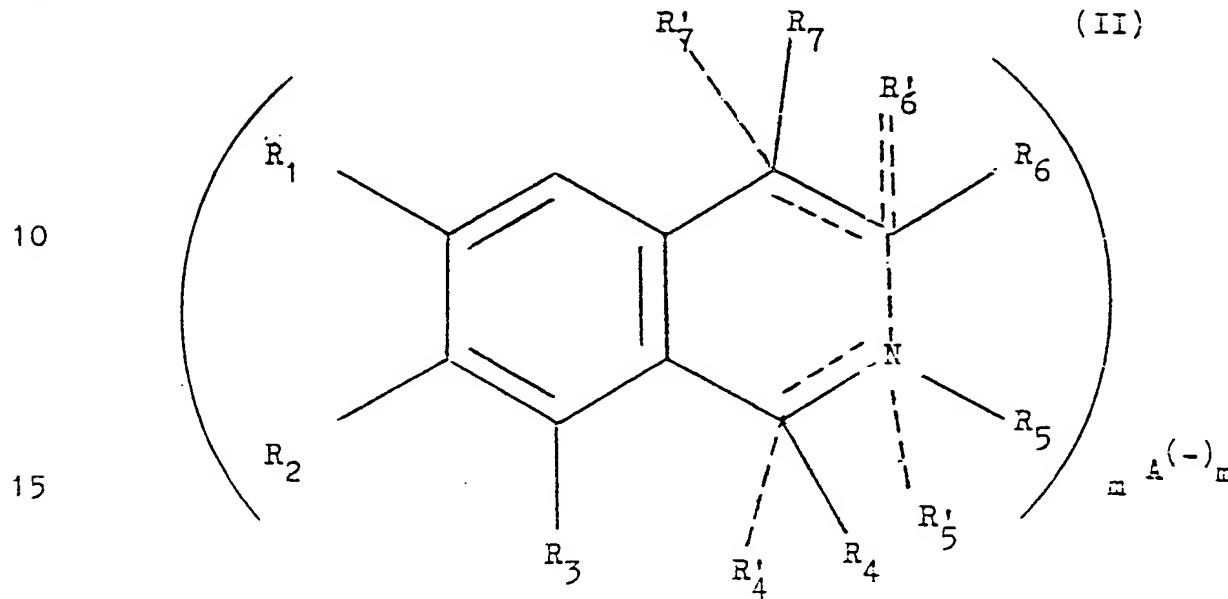


ERSATZBLATT

BUREAU
OMPI
WIPO
INTERNATIONAL

1 8. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloiddirivaten bzw.
2 deren Salzen der allgemeinen Formel (II),

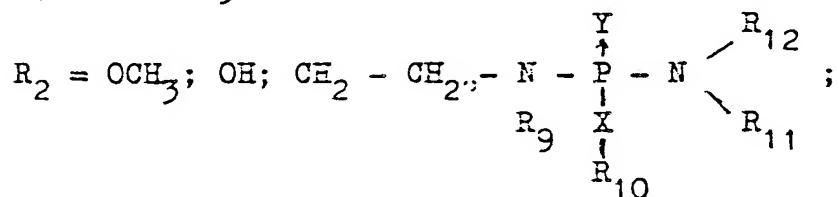
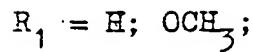
5



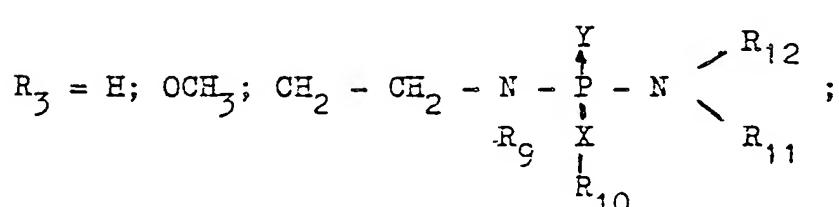
20 worin m 1, 2 oder 3 bedeutet und A ein einwertiges oder den
äquivalenten Teil eines mehrwertigen Säureanions bedeu -
tet,

Worin bedeuten

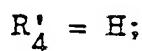
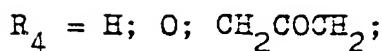
25



30



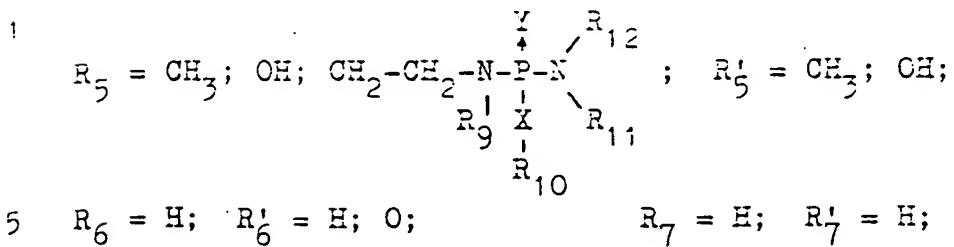
35



ERSATZBLATT



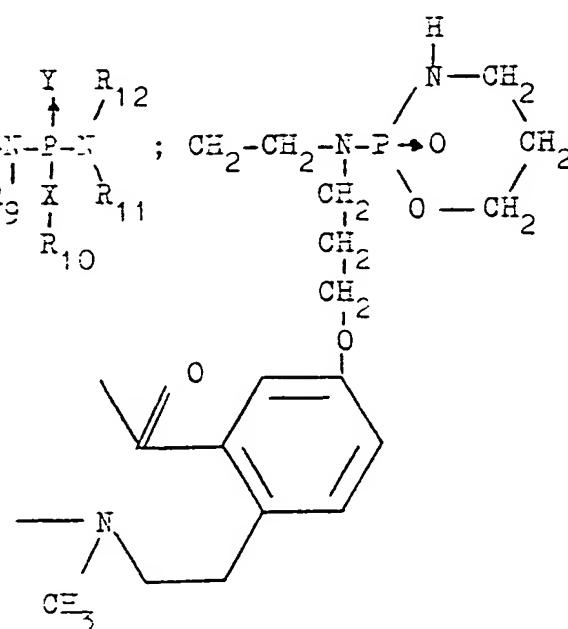
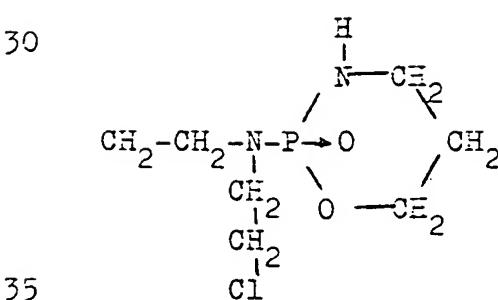
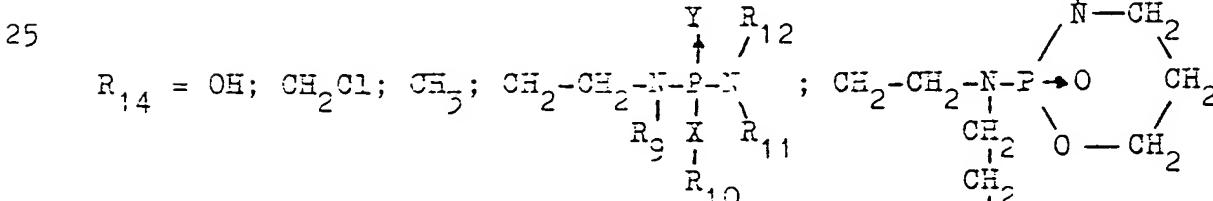
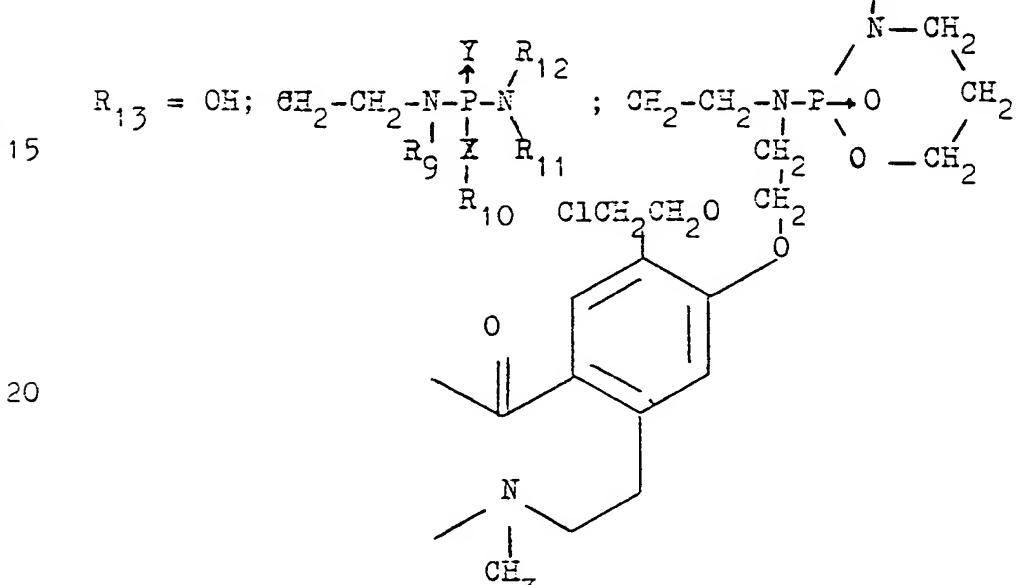
31

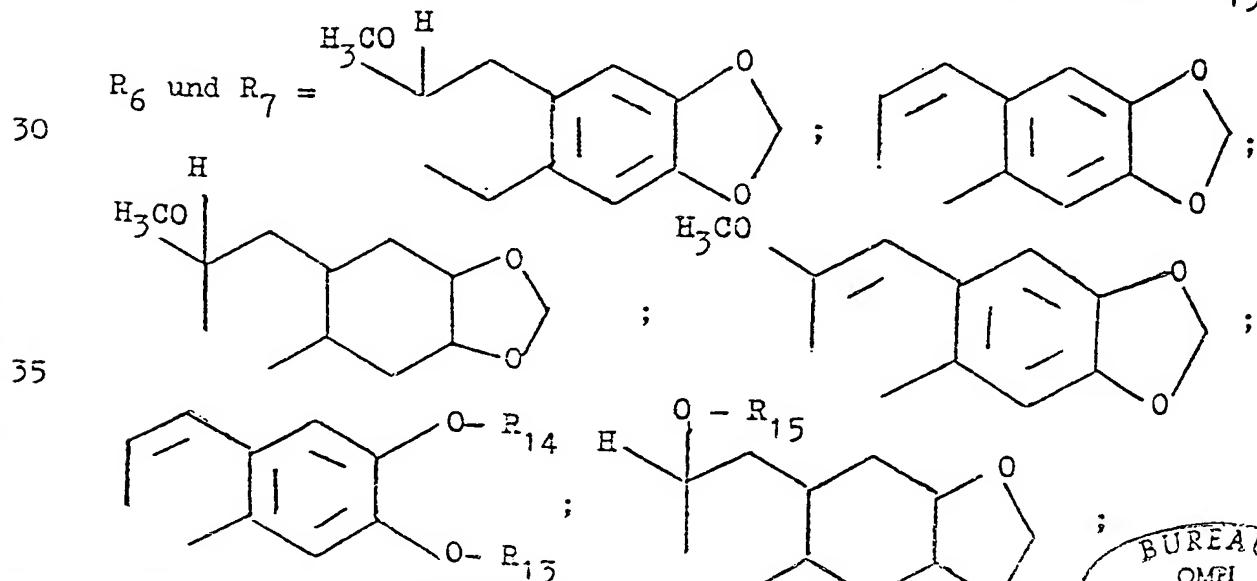
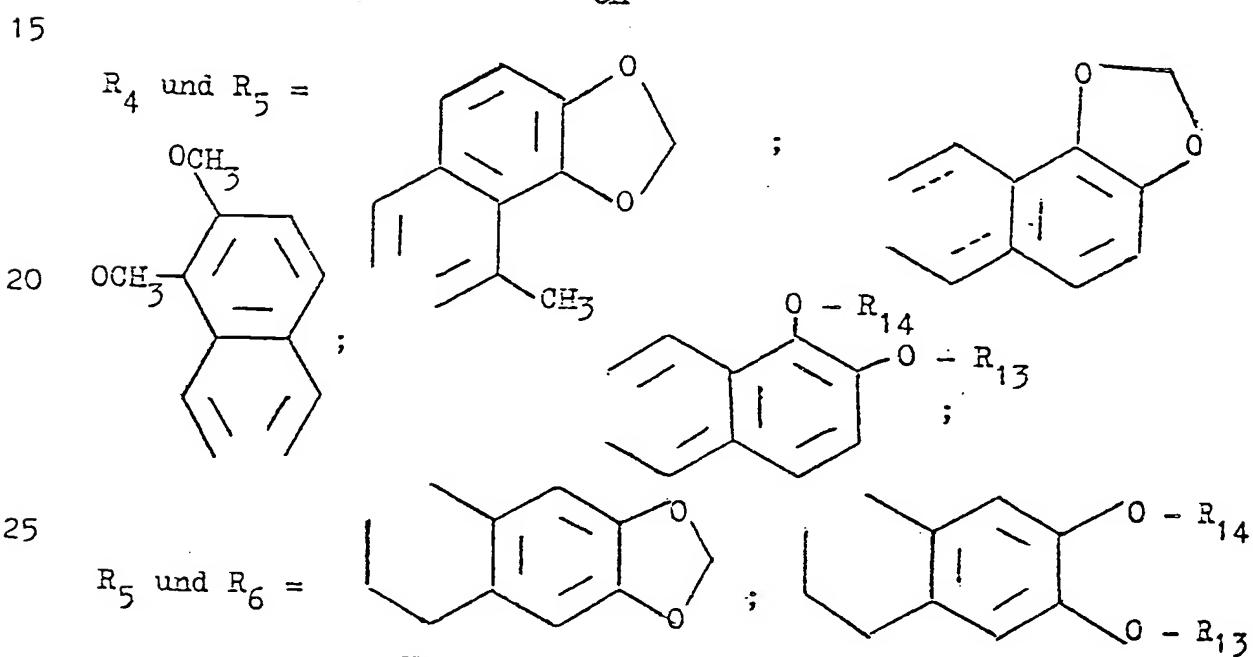
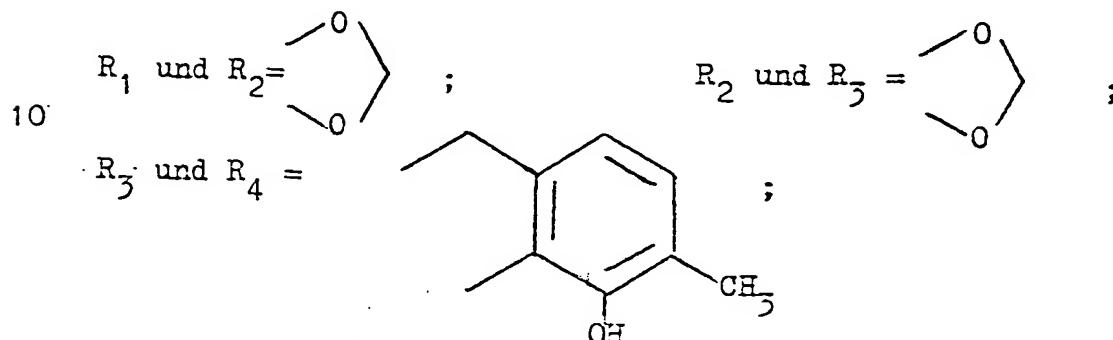
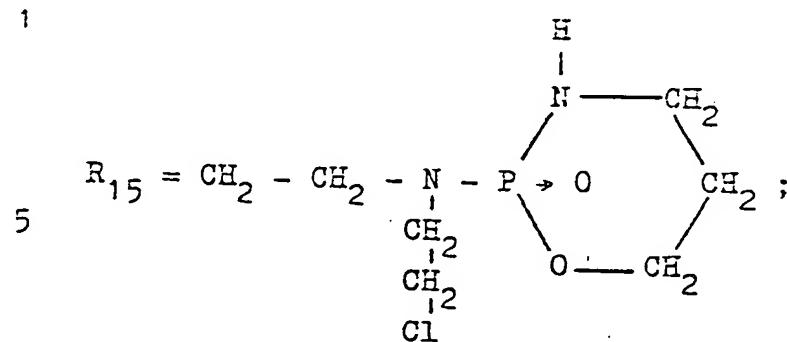


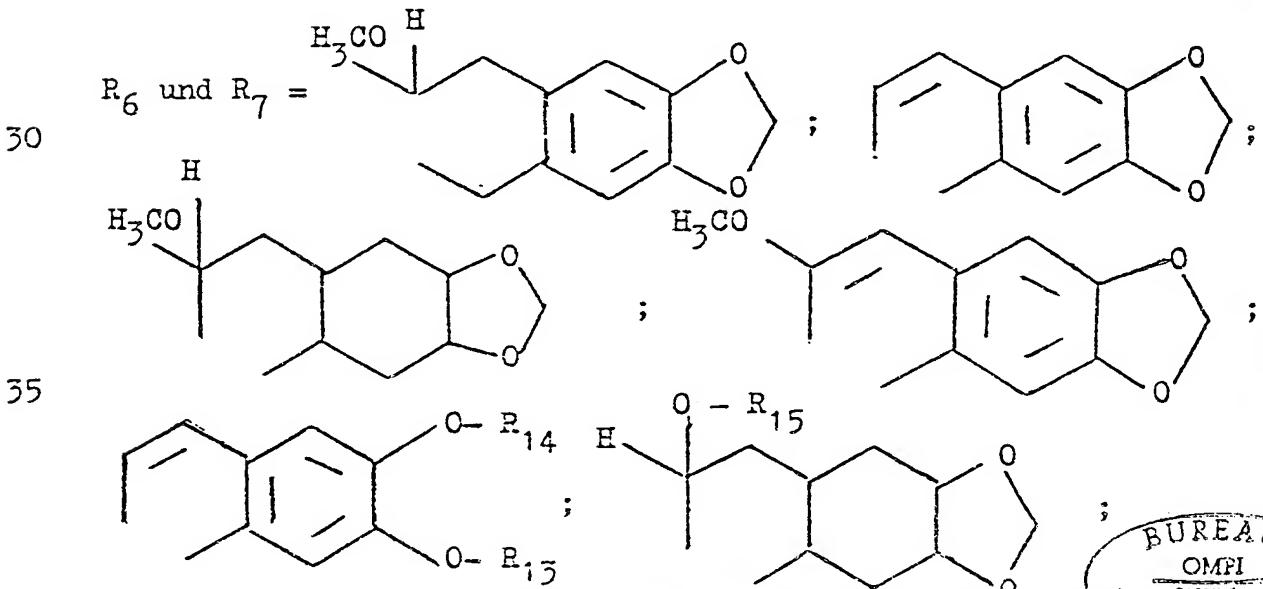
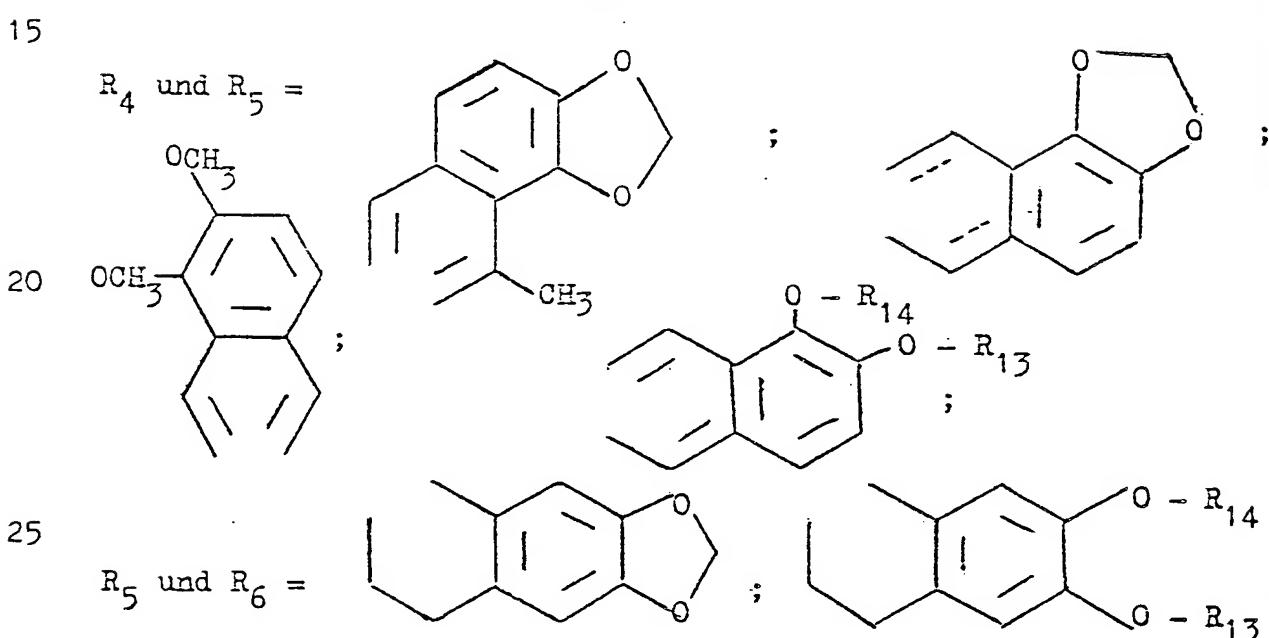
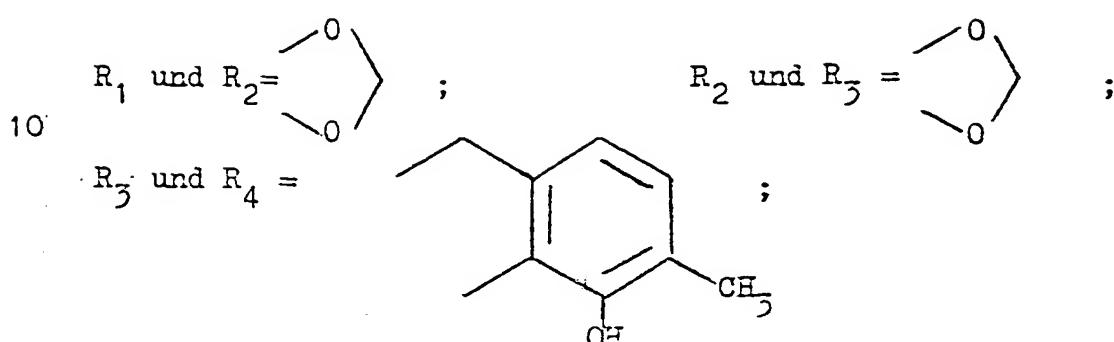
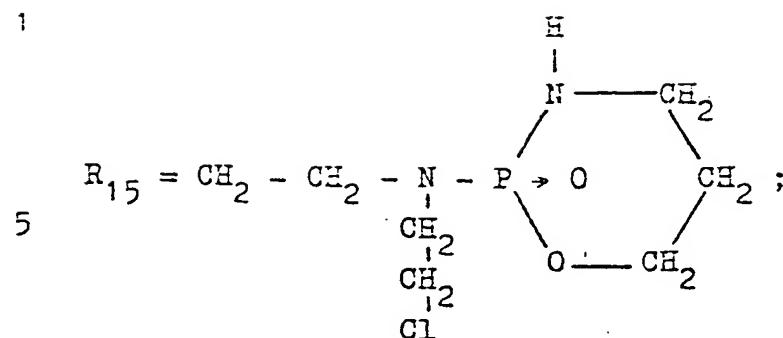
$R_9 = \text{H}; \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}; \text{Alkaloid}; \quad R_{10} = \text{H}; \text{OH}; \text{Alkaloid};$

10 $R_{11} = \text{H}; \text{Alkaloid}; \quad R_{12} = \text{H}; \text{Alkaloid}$

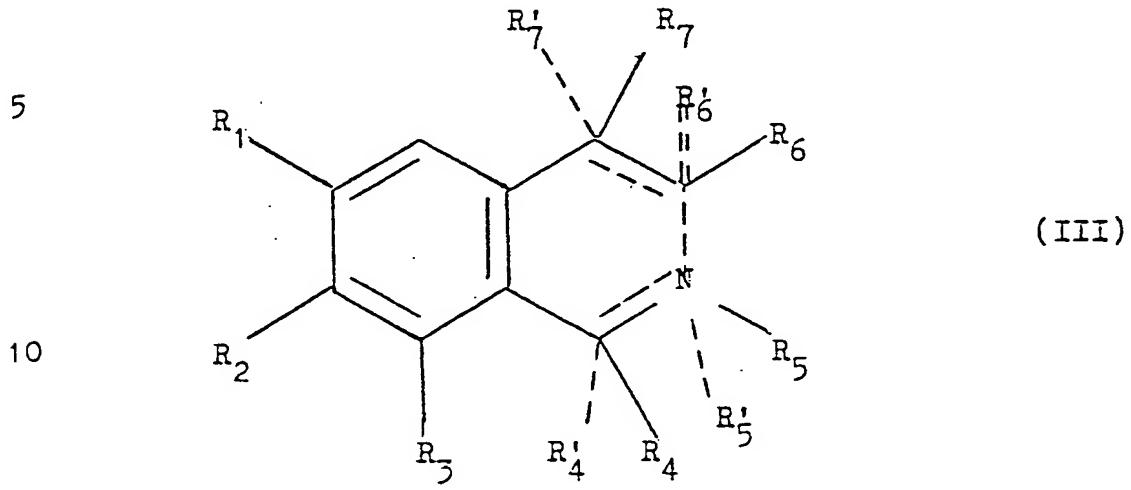
15 $R_{11} + R_{12} = \text{CH}_2-\text{CH}_2; \quad Y = \text{S}; \text{O}; \quad X = \text{N}; \text{O};$







dadurch gekennzeichnet, daß man ein oder mehrere Alkaloide der allgemeinen Formel (III),



worin bedeuten

15 $R_1 = H; OCH_3; R_2 = OH; OCH_3; R_3 = H; OCH_3;$

$R_4 = H; O; CH_2COCH_2; R_4' = H; R_5 = CH_3; OH;$

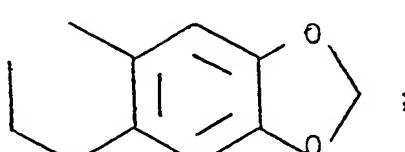
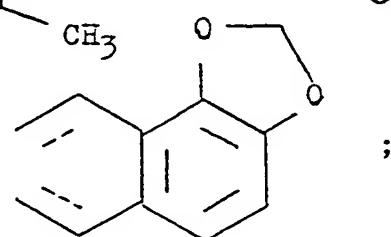
$R_5' = CH_3; OH; R_6 = H; R_6' = H; O; R_7 = H; R_7' = H;$

20 R_1 und $R_2 =$

R_2 und $R_3 =$

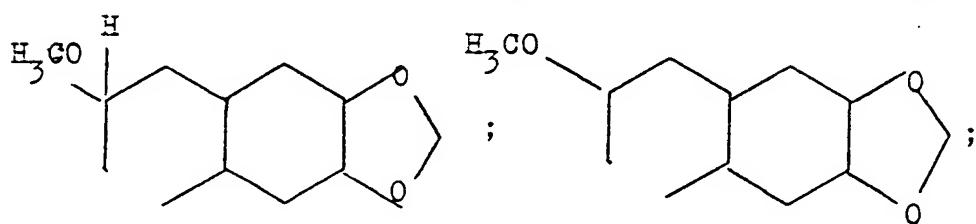
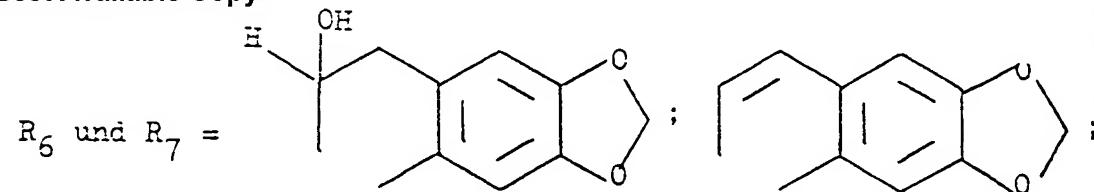
25 R_3 und $R_4 =$

R_4 und $R_5 =$



ERSATZBLATT





10 oder die entsprechende Alkaloidbase, oder Alkaloidsalze mit einem entsprechenden alkylierten Mittel umsetzt, die Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem cytostatische Mittel zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch bei erhöhter Temperatur durchführt, worauf die Umsetzungsprodukte mit der jeweils gewünschten Säure zweckmäßig einem organischen Lösungsmittel zugeführt werden, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausgefällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extrahiert wird.

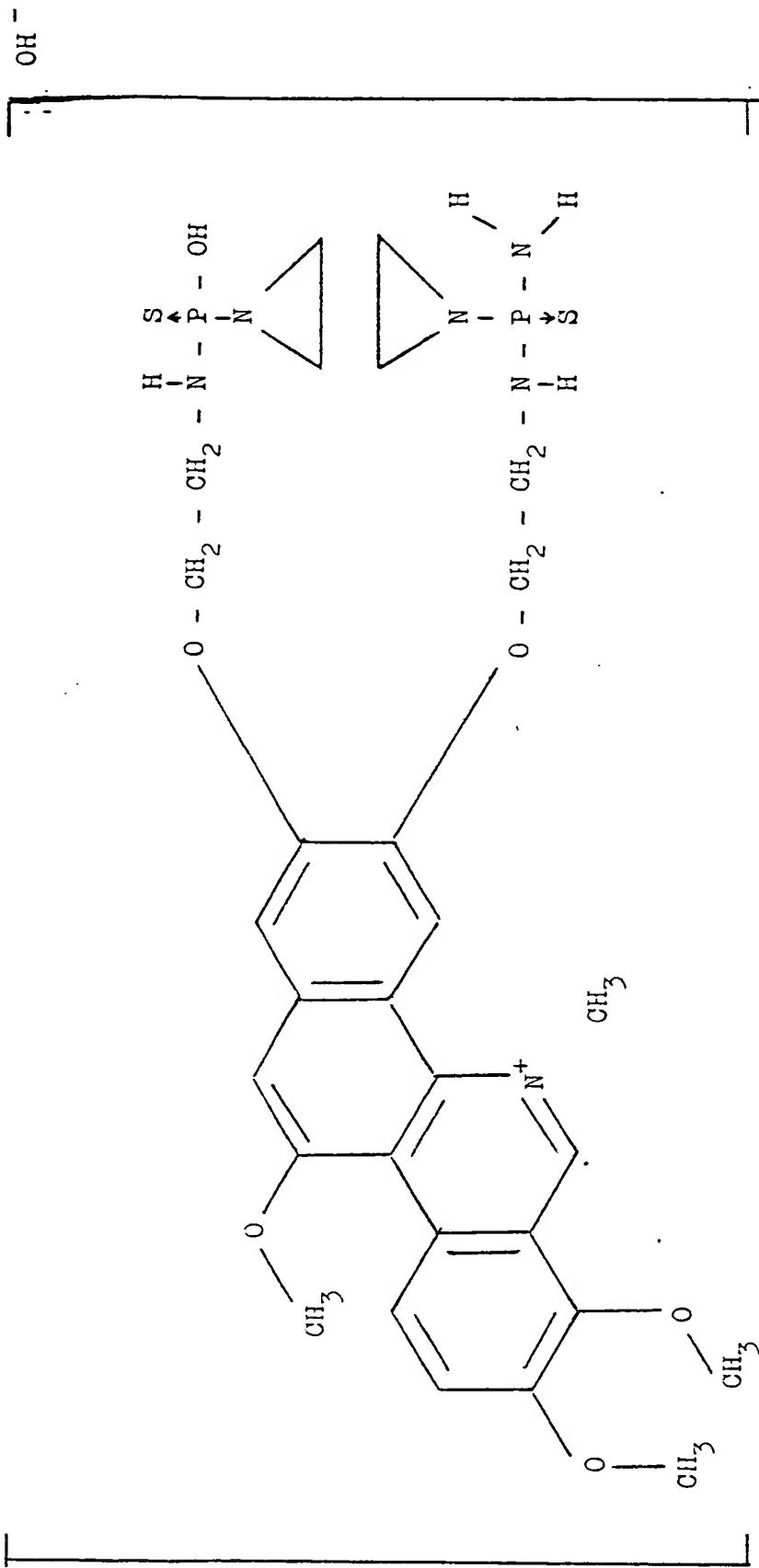
20
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als alkylierendes Mittel Thiophosphorsäuretriaziridid, Cyclophosphamid, Fluorobenzo-TEPA, Busulfan, Chlorambucil; 1,2-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosoureal; Dibromomannitol, Mechlorethamine, Melphalan, Triethyleneiminophosphamide, Benzotep, Dipine, Thiodipine, Hexaphosphamide, Fluorodopan, Triethylenemelamine, Isophosphamide, Methyl CCNU, Diiodobenzotepa, Asaley; 5-(2-Chloroethyl-2-fluoroethyl)-aminomethyluracil, Sarcolysin, Asaphon, Asameth Sameth, Asalin, Salin, Phenaphan, Phenameth, Phenestrol, Photrin, Dopan, Lysepsin, Nevembicin, Novembitol, Spirazidine, Prospidine, Lophenal, Imiphos, Ethimidine und andere einsetzt.

25
30

35

1/19

Abb. 1. Chelilutin + Thiophosphorsäuretriaziridid

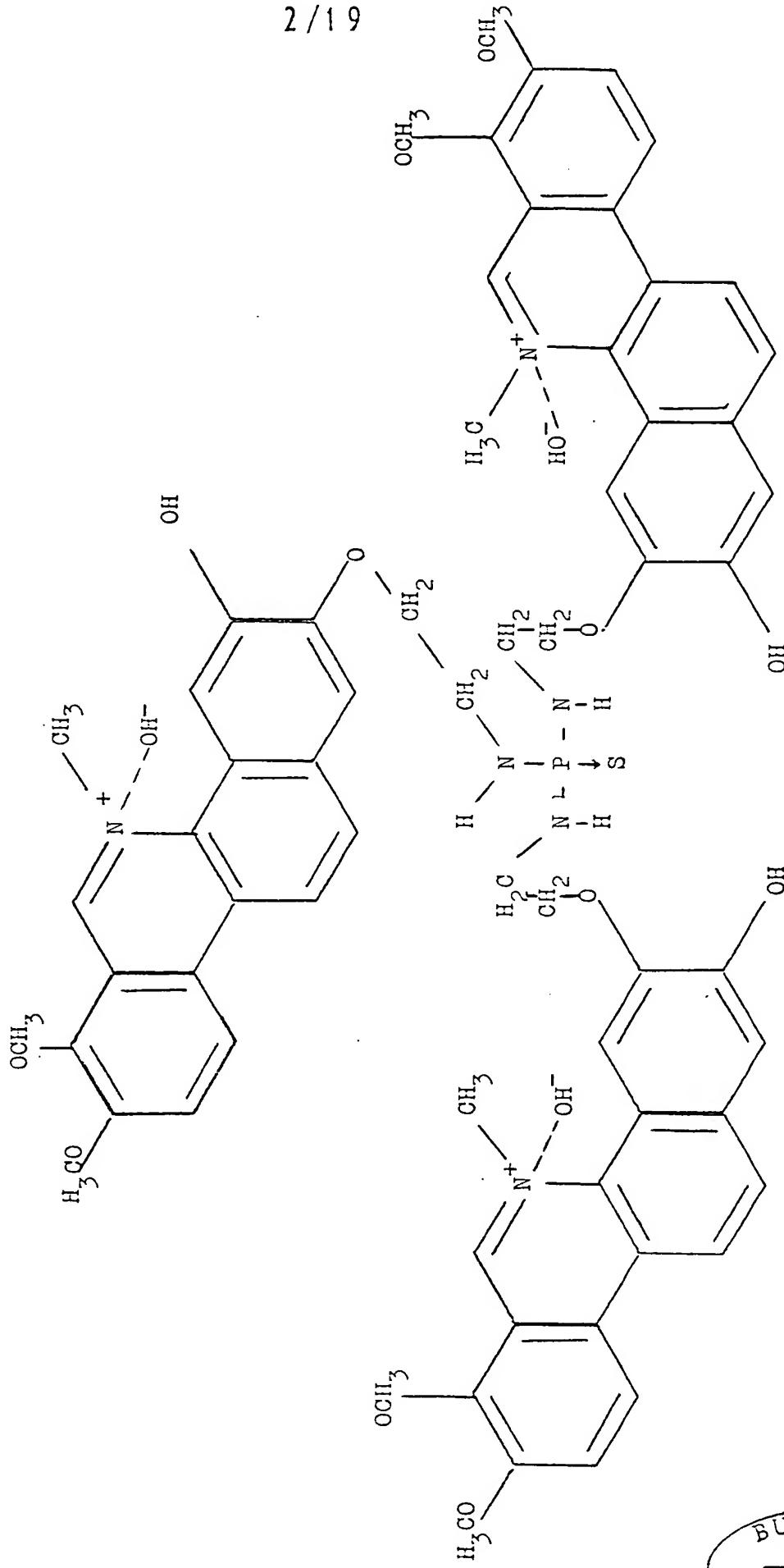


ERSATZBLATT



2/19

Abb. 2. Chelerythrin + Thiophosphorsäuretriaziridid

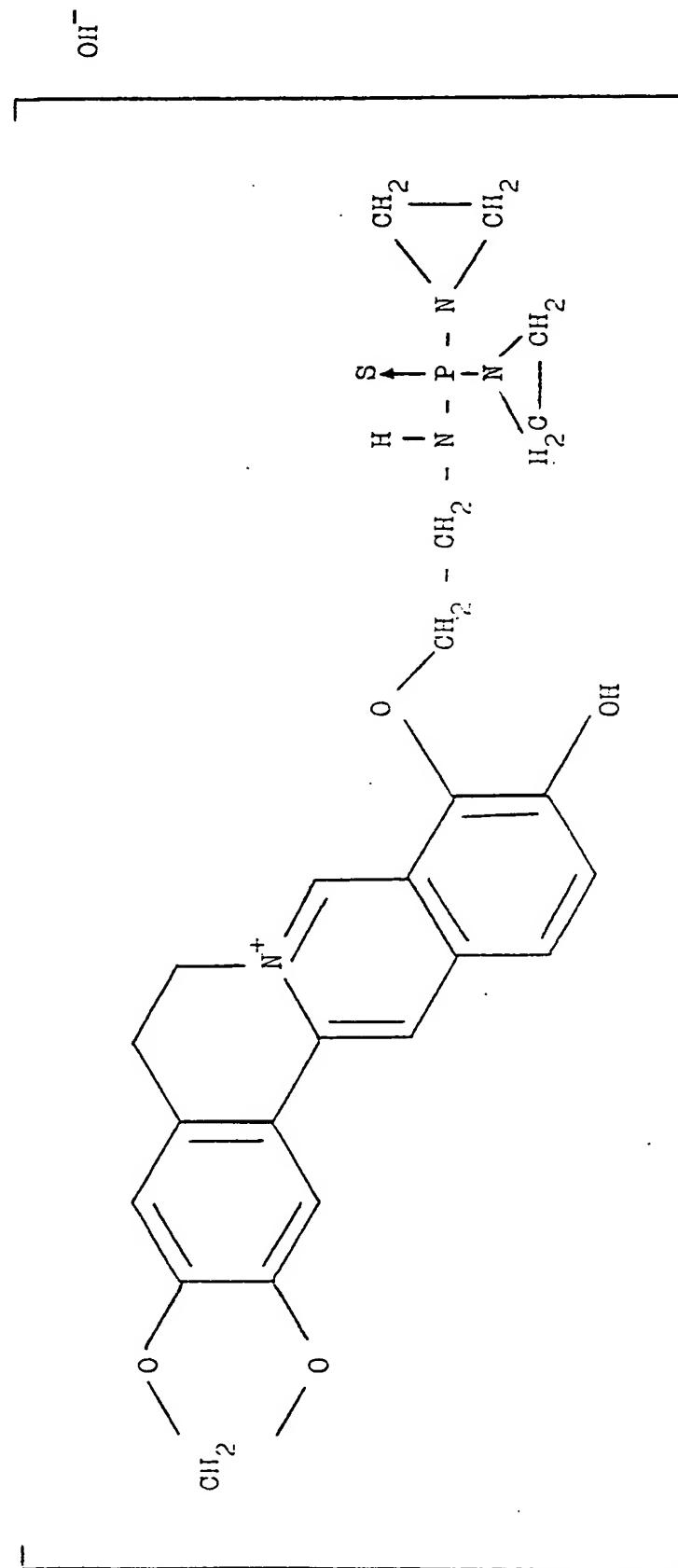


ERSATZELATT



3/19

Abb. 3. Coptisin + Thiophosphorsäuretriaaziridid

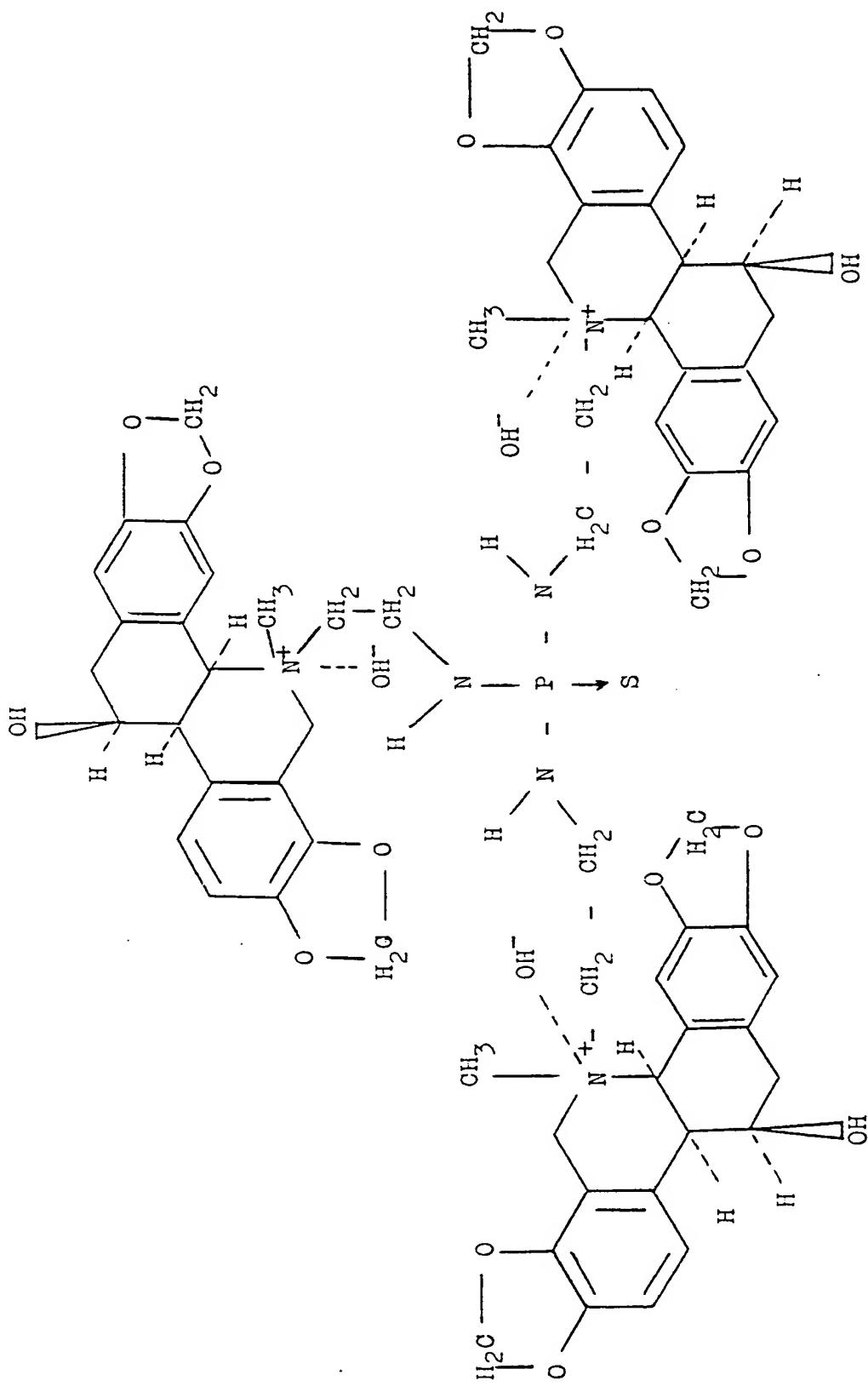


ERSATZBLATT



4/19

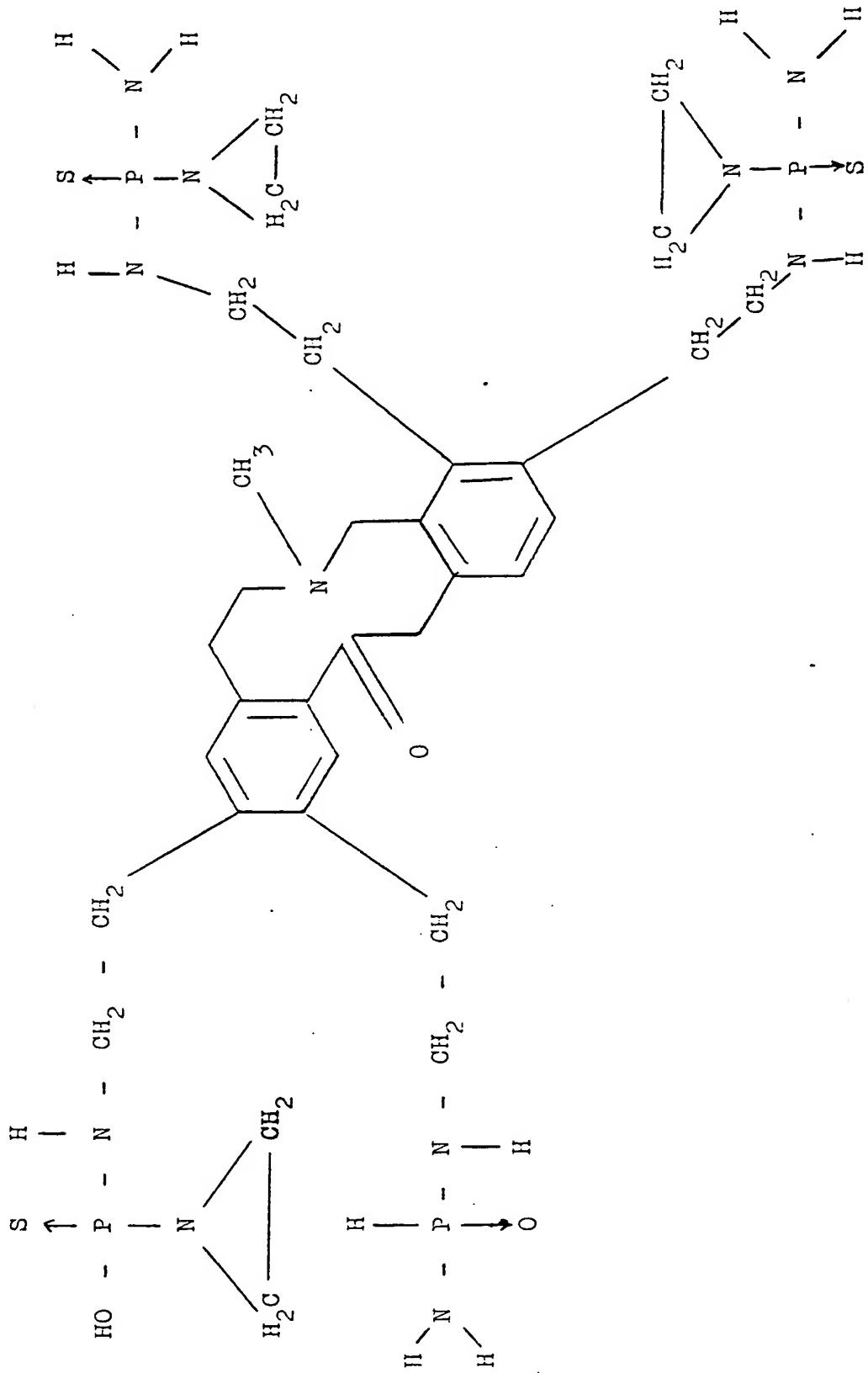
Abb. 4. Chelidonin + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT



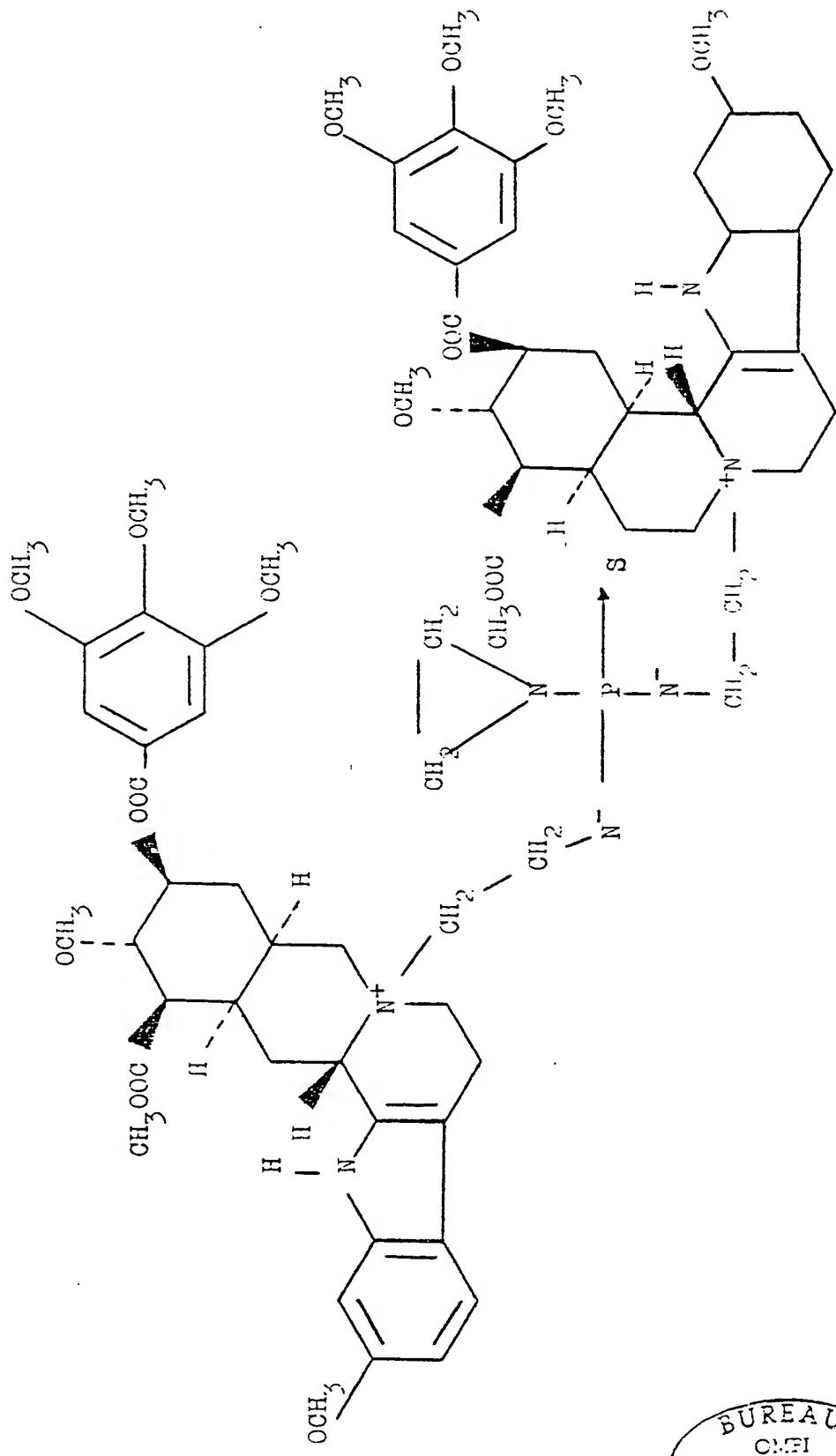
Abb. 5. Protopin + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT



Abb. 6. Reserpine + Thiophosphorsäuretriaziridid

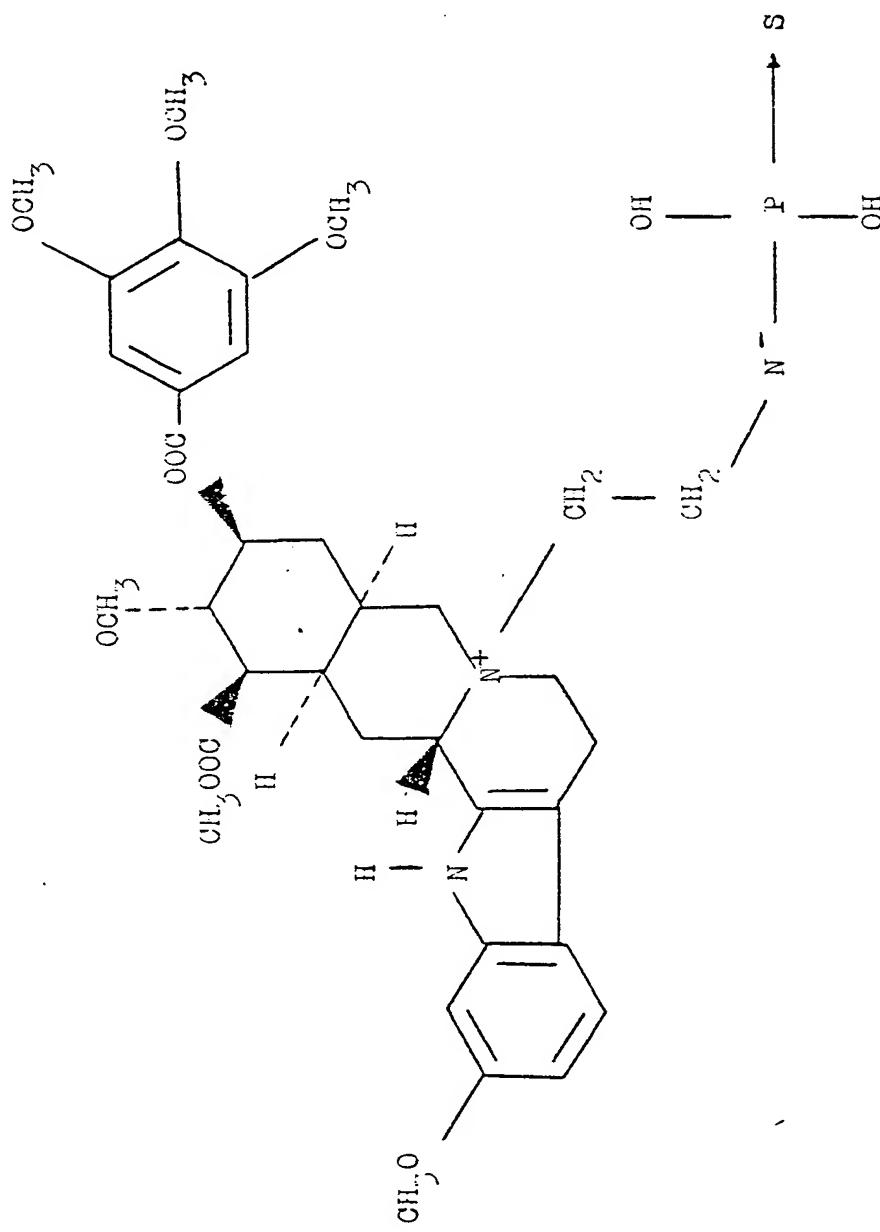


ERSATZBLATT



7/19

Abb. 7. Reserpine + Thiophosphorsäuretriaziridid

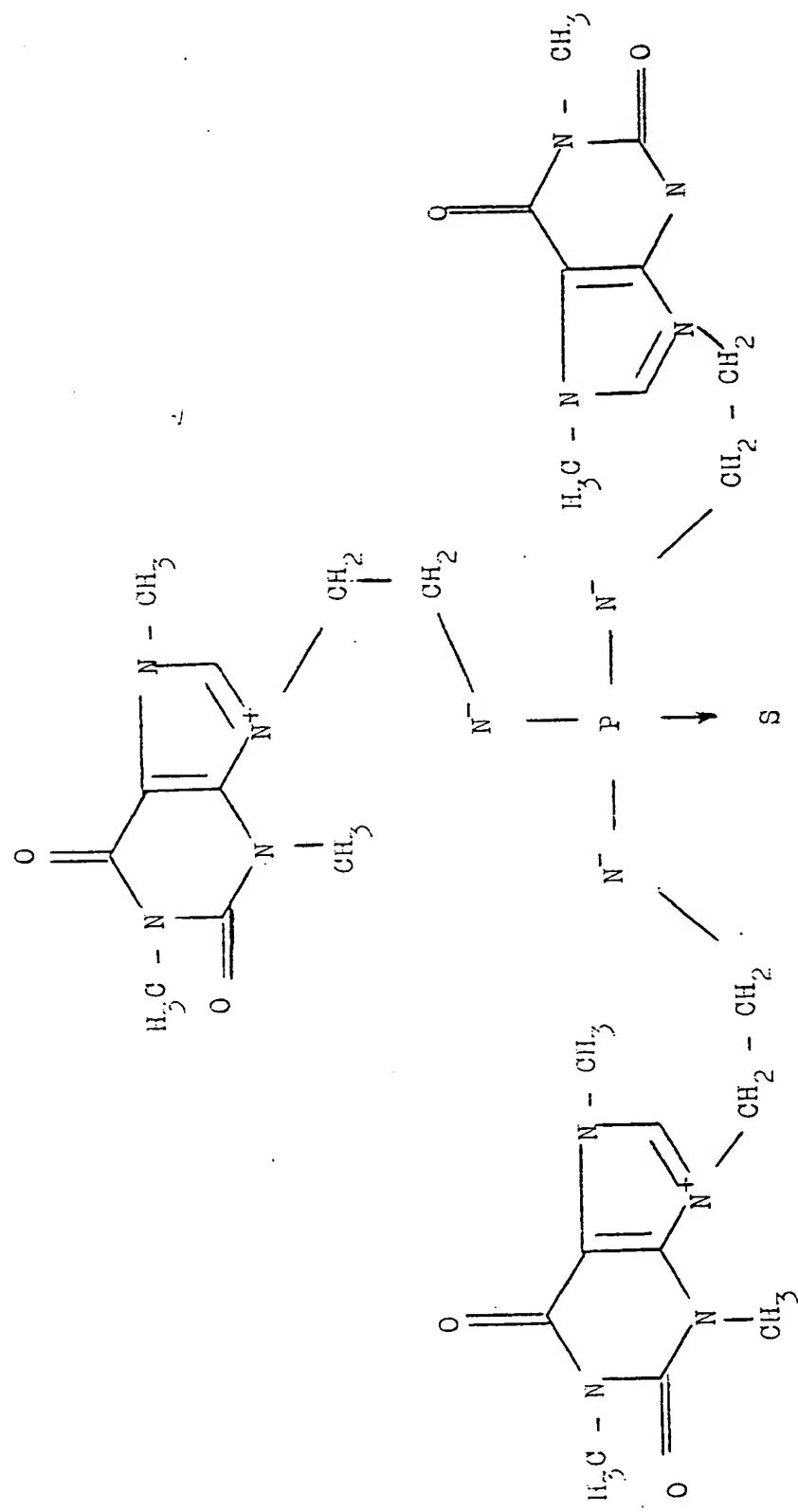


ERSATZBLATT



5/19

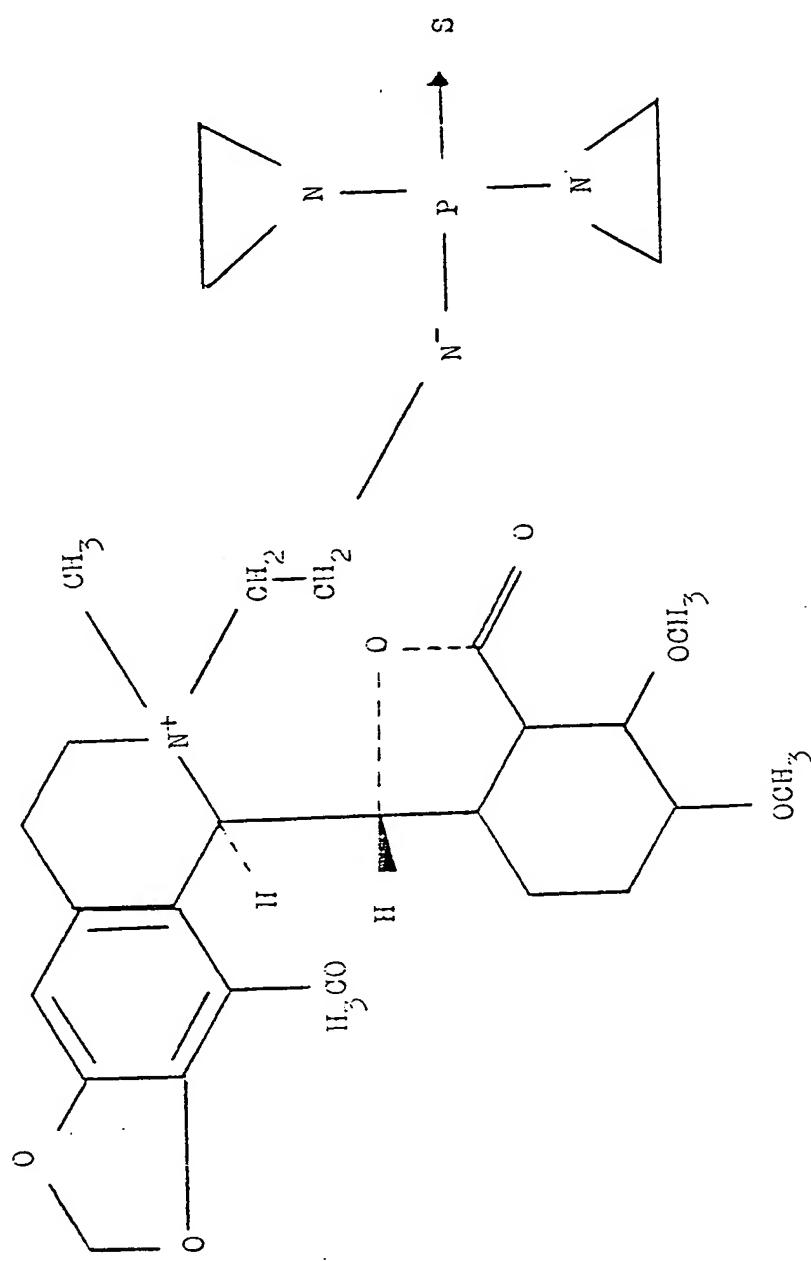
Abb. 8. Coffein + Thiopoulosphorsäuretriaziridid



ERSATZELATT



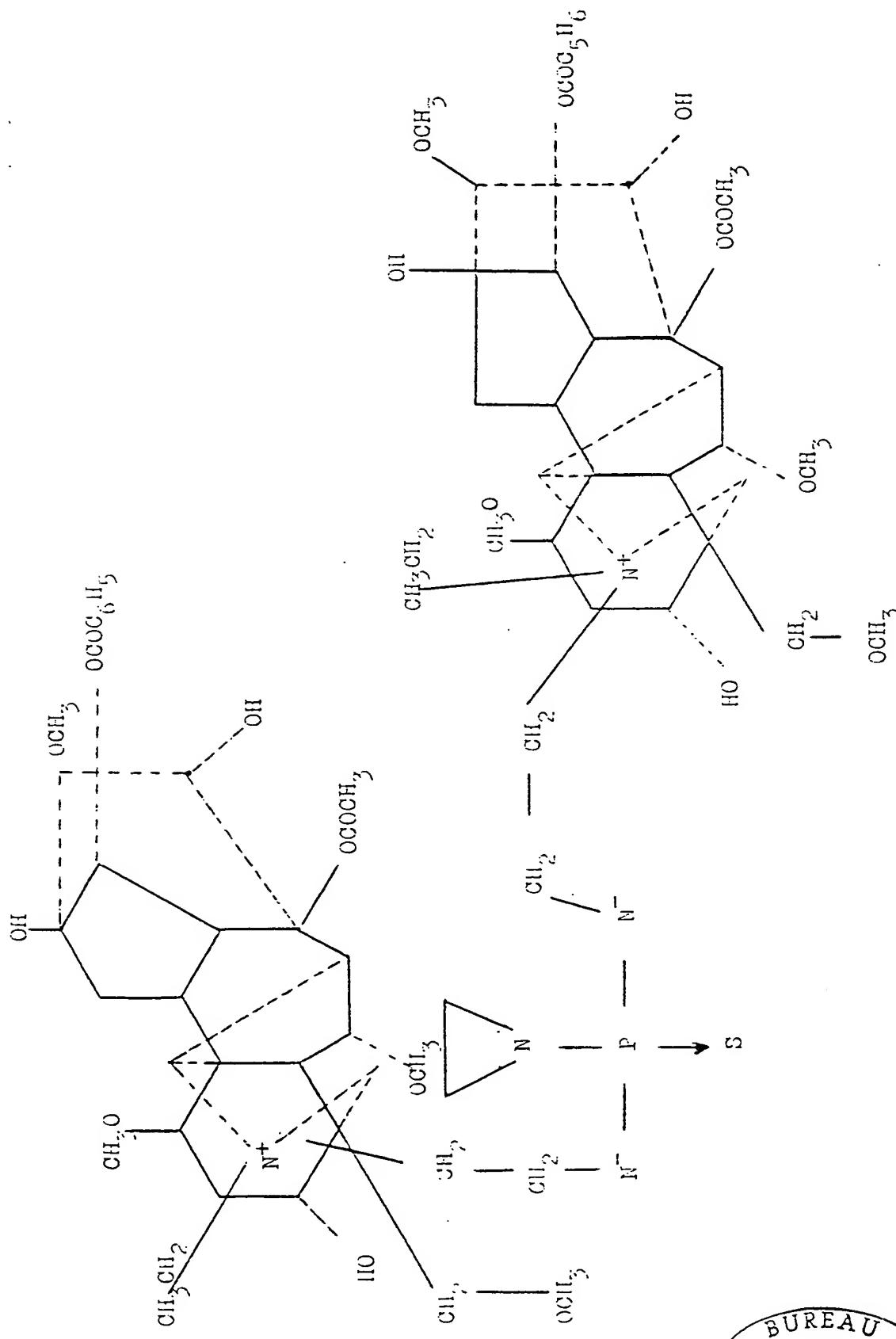
Abb. 9. Nicotine + Thiophosphorylaziridid



ERSATZBLATT



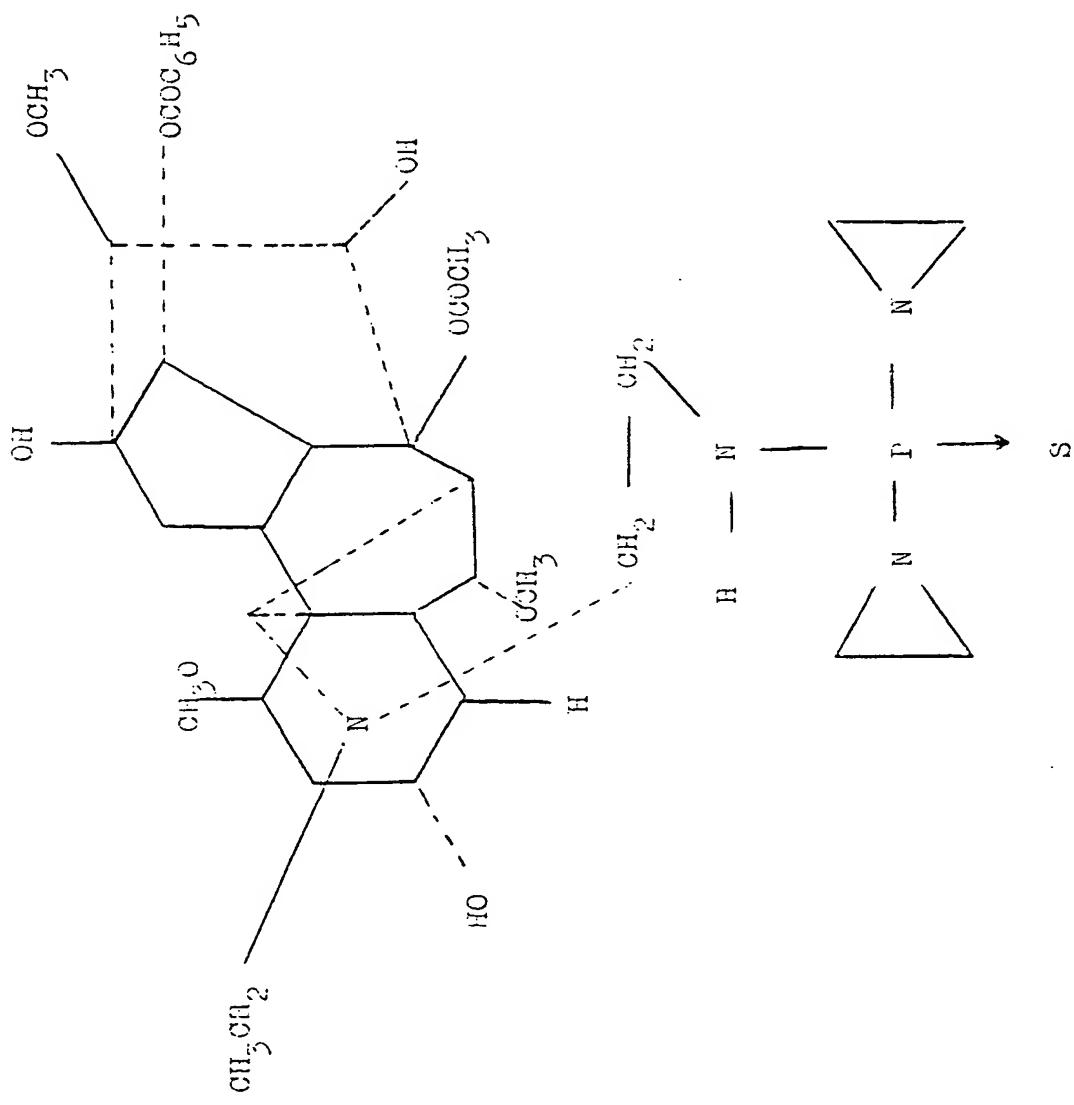
Abb. 10. Aconitine + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT



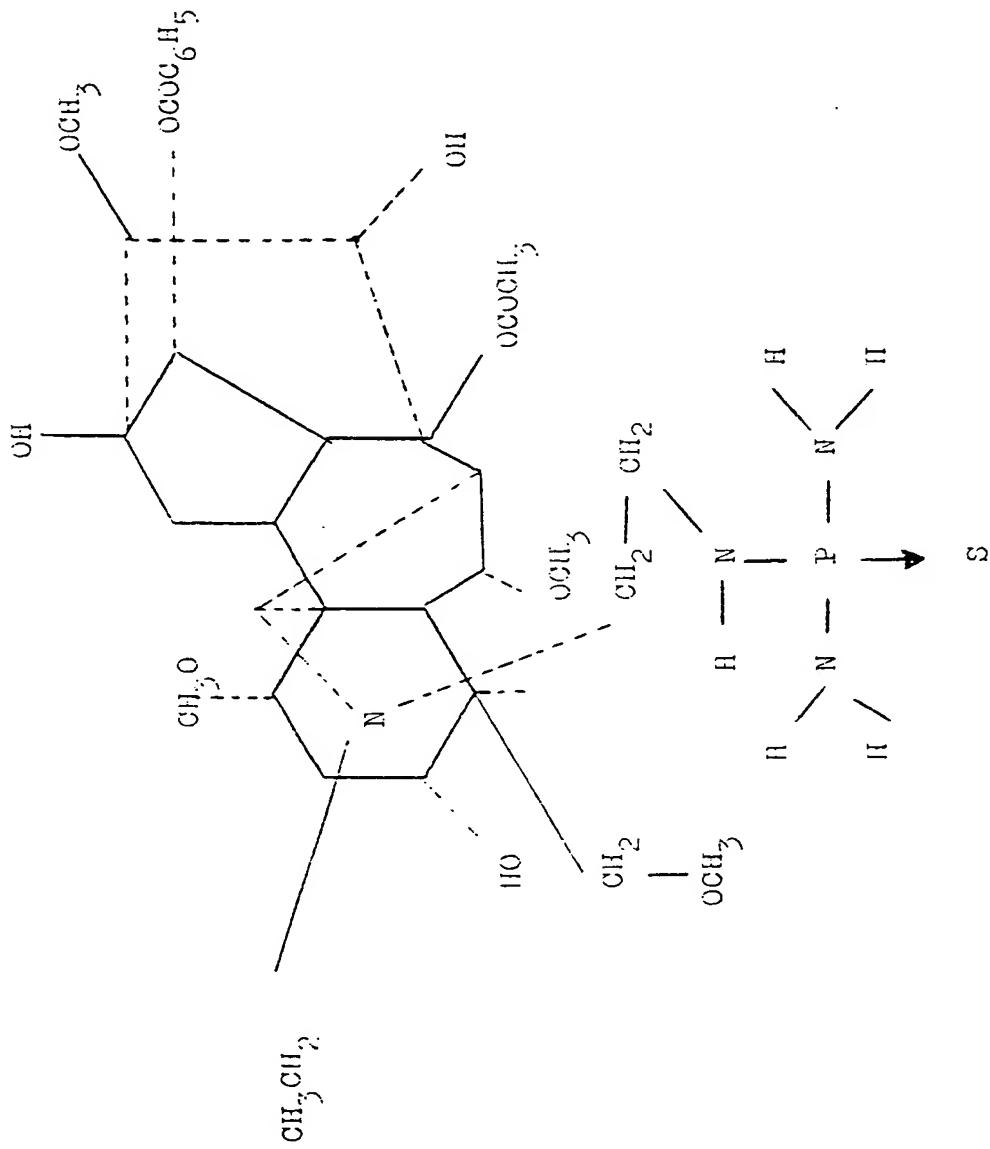
Abb. 11. Aconitine + Thiopoulosphorsäuretriaziridid



ERSATZELATT

BUREAU
OMPI
WIFO
INTERNATIONAL

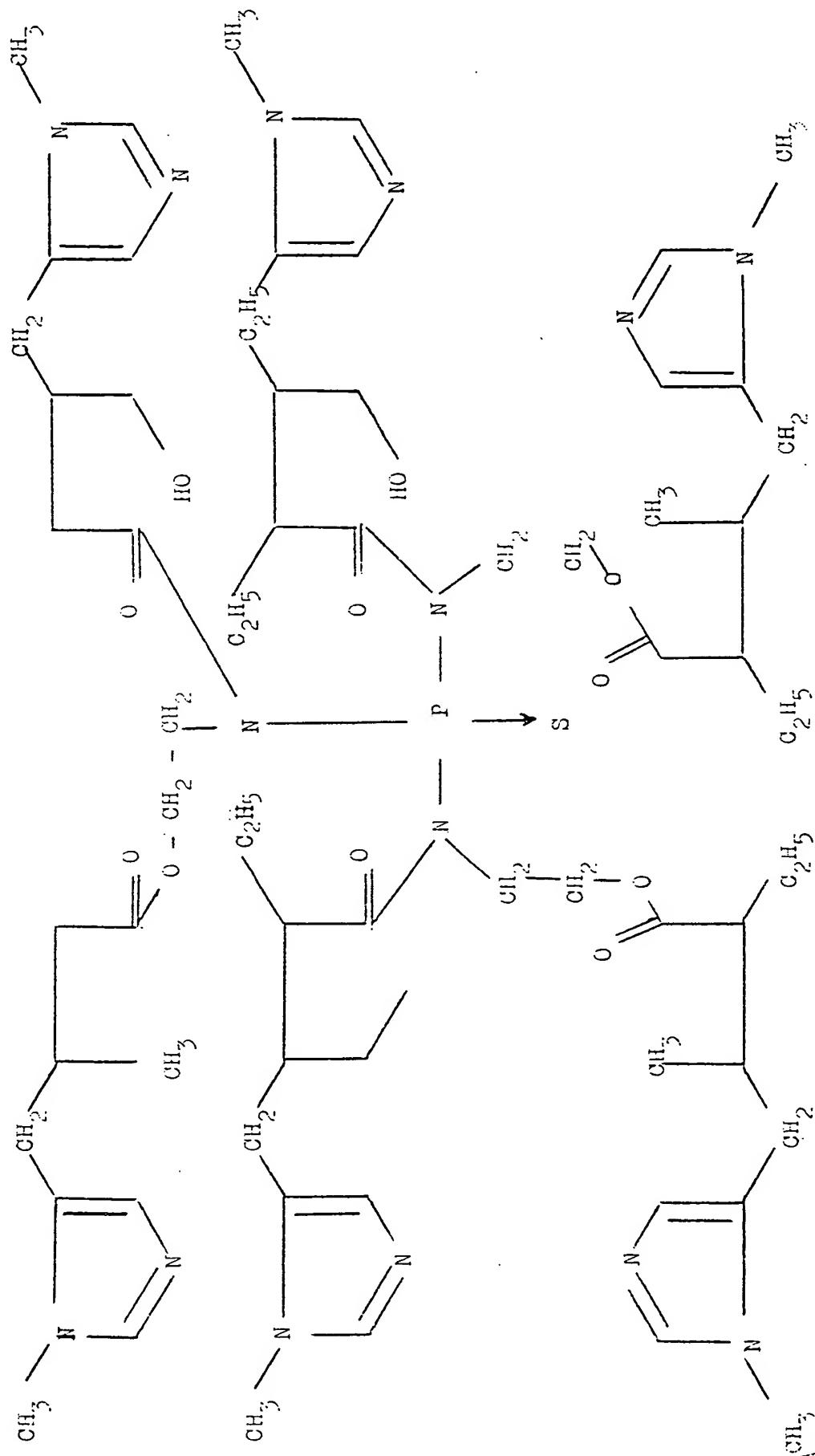
Abb. 12. Aconitine + Thiophospho-uretratiaziridid



ERSATZBLATT



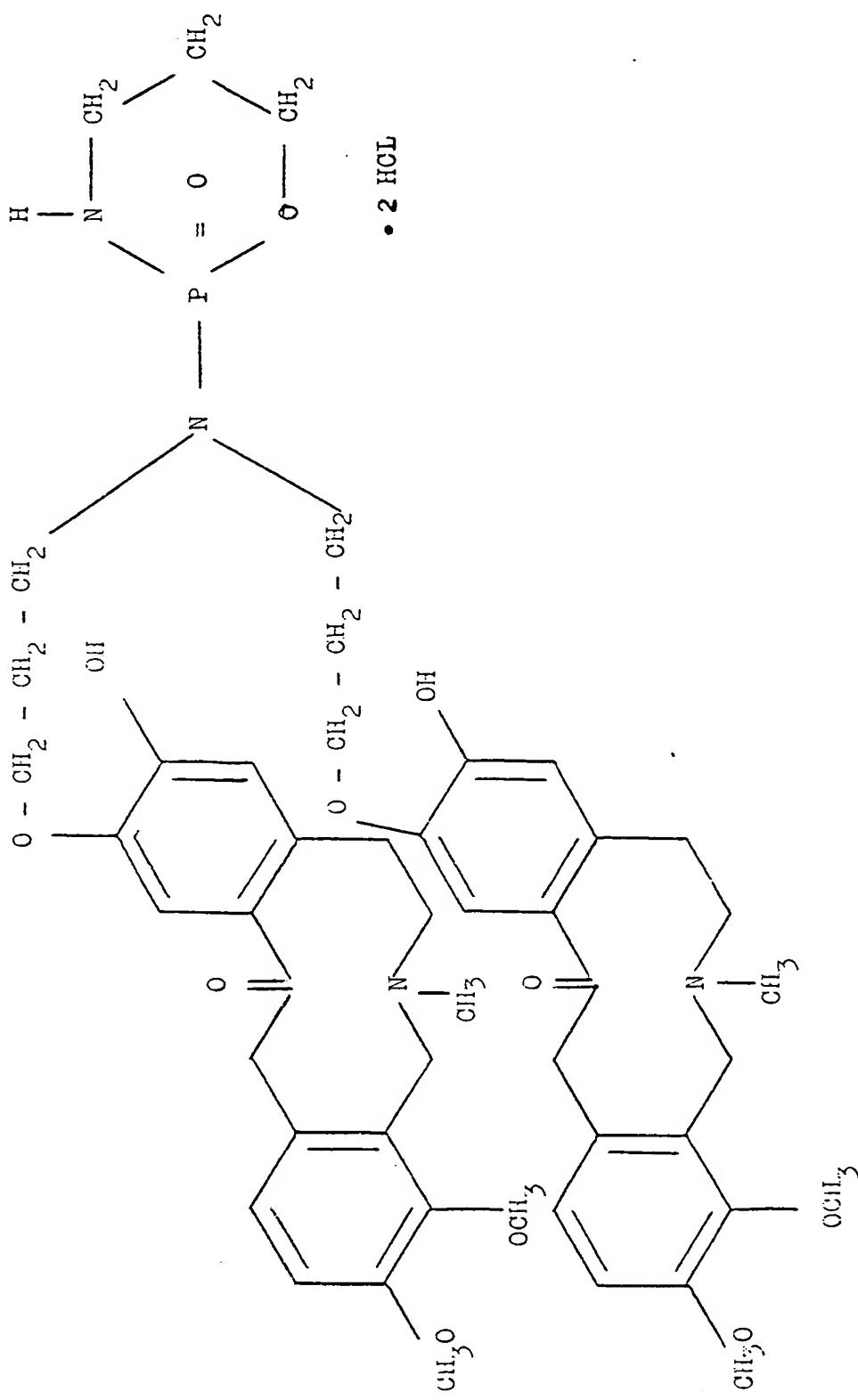
Abb. 15. Pilocarpine + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT



Abb. 14. Allocryptopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphorsäure-esterdiamid)

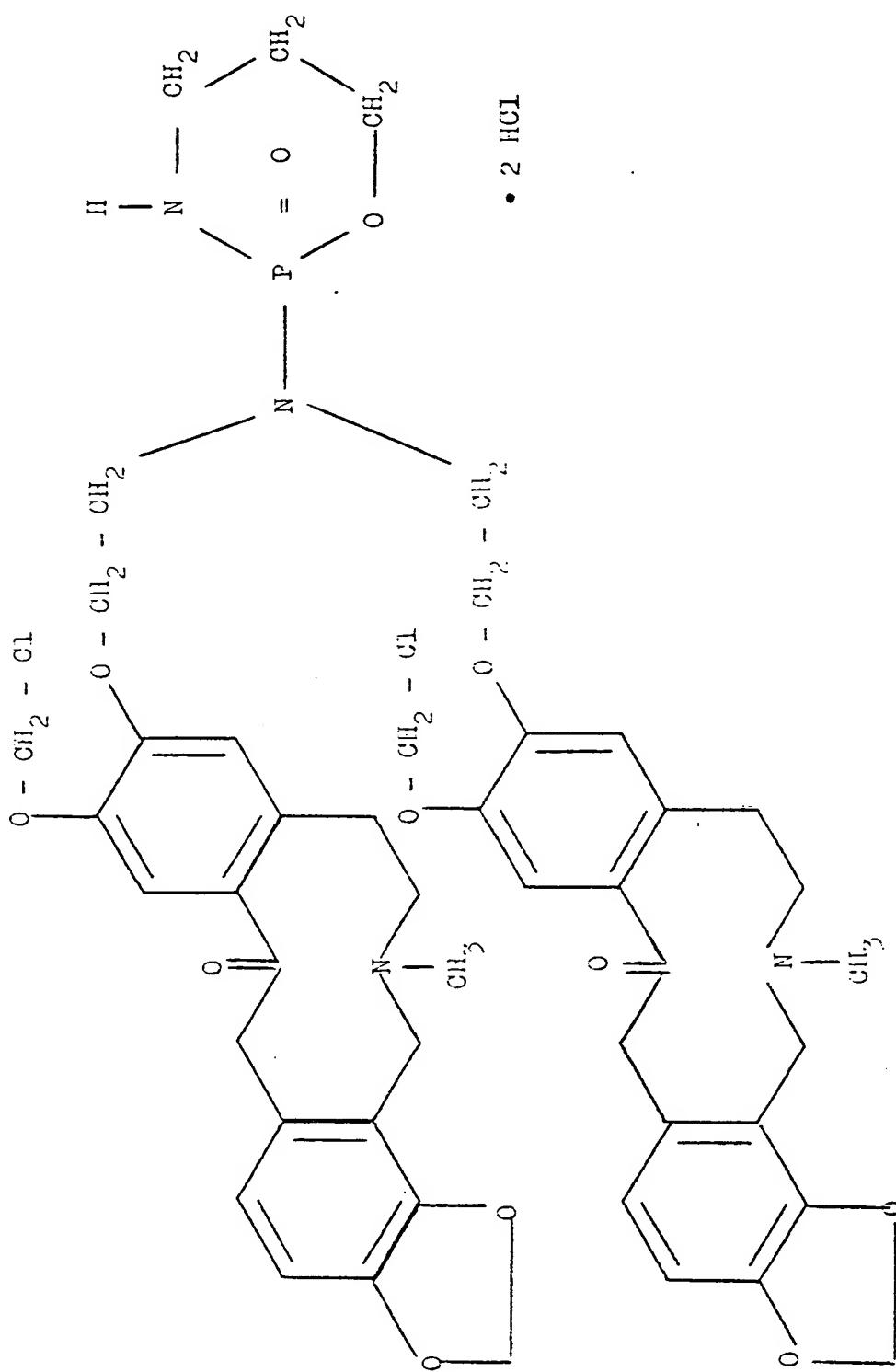


ERSATZBLATT



Abb. 15. Protopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäureesterdiamid)

15/19

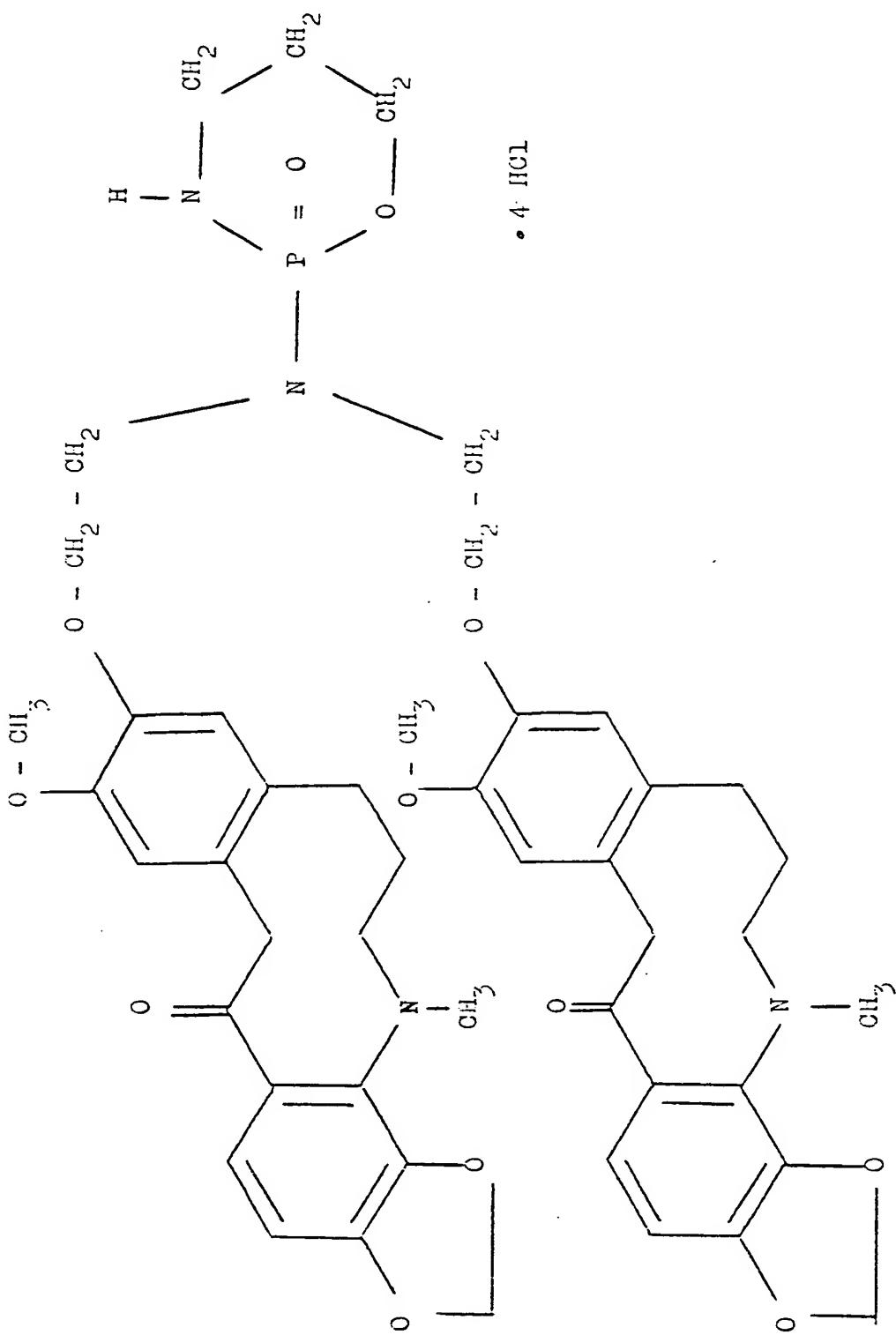


ERSATZBLATT



Abb. 15a. Protopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chlorathyl)-N', 0-Propylenephosphorsäureesterdiamid)

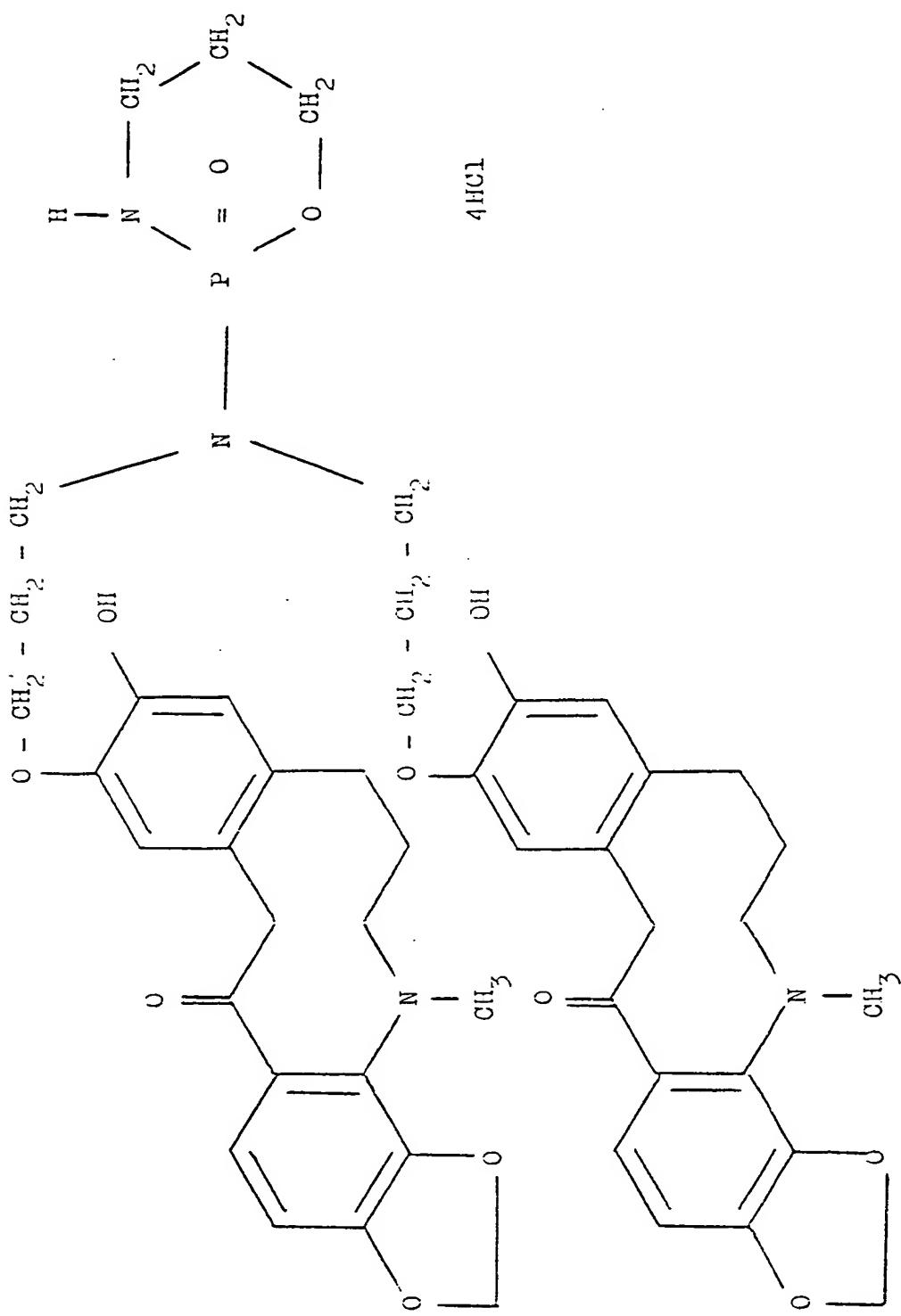
16/19



ERSATZBLATT



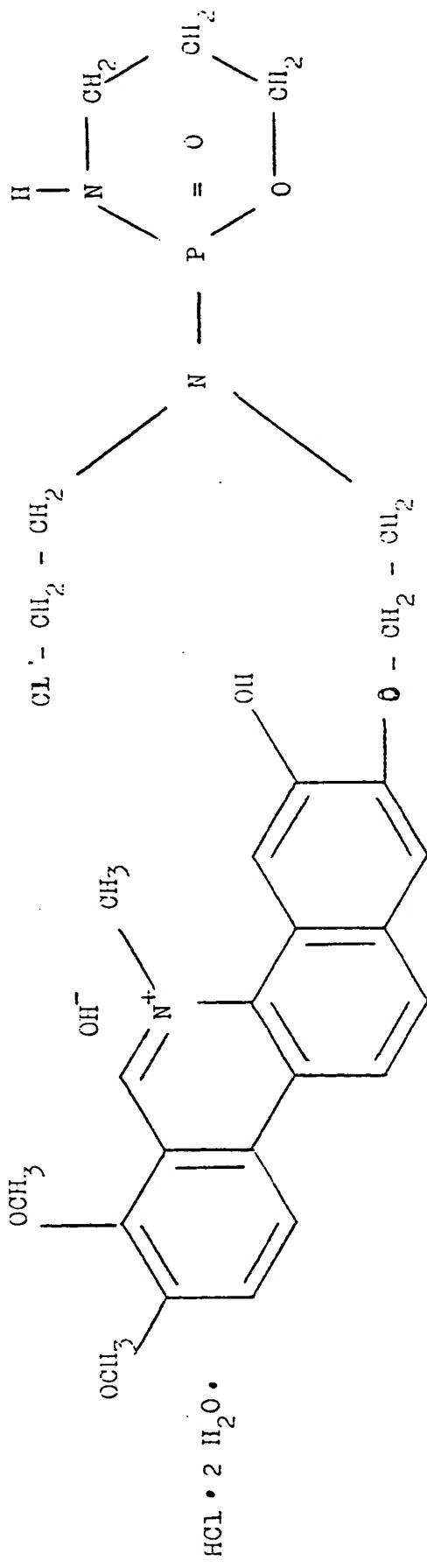
Abb. 15b. Protopine + Cyclophosphamid (N, N-Bis-(β-chlorüthyl)-N', O-Propyl enphosphorsäureesterdiamid)



ERSATZBLATT



Abb. 16. Chellerythrine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chlorethyl)-N', O-Propylenephosphorsäureester-diamid)

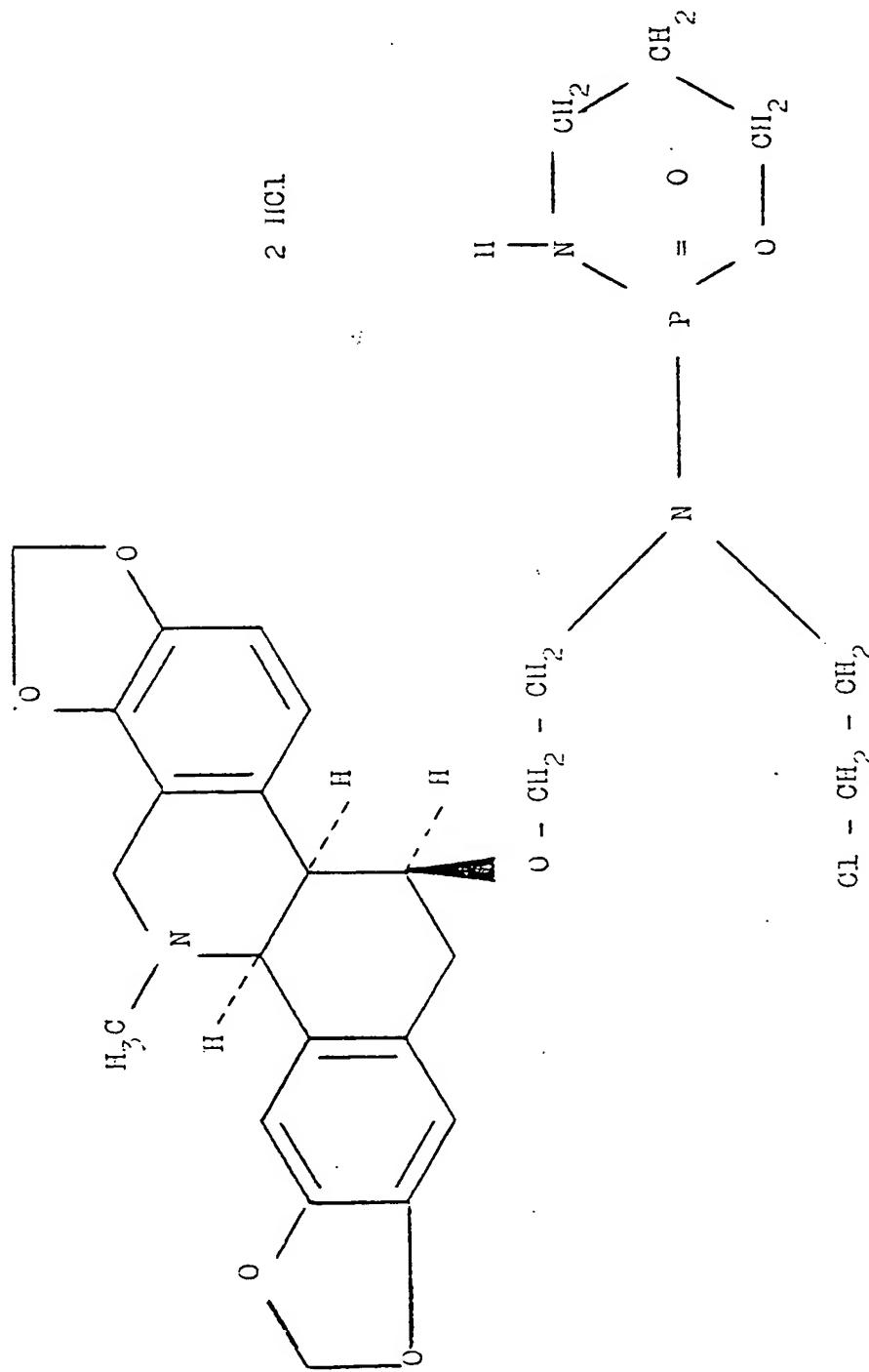


ERSATZBLATT



Abb. 17. Chelidonine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chlorüthyl)-N', O-Propylenephosphorsuireesterdiimid)

19/19



ERSATZBLATT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/AT 82/00021

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.³ : C 07 F 9/65; C 07 F 9/56; C 07 F 9/22; A 61 K 31/66; A 61 K 49/00// A 61 K 43/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ³	C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁸ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28 April 1978, see the whole document	7, 8, 9
Y	US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11 February 1975, see the whole document	7, 8, 9
Y	AT, B, 354644 (NOWICKY) 25 January 1980, see the whole document	7, 8, 9

* Special categories of cited documents: ¹⁵

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ³

22 September 1982 (22.09.82)

Date of Mailing of this International Search Report ³

11 October 1982 (11.10.82)

International Searching Authority ¹

European Patent Office

Signature of Authorized Officer ¹⁰

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁰

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers ...1-6..., because they relate to subject matter ¹² not required to be searched by this Authority, namely:

(Rule 39.1 (iv) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

2. Claim numbers because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out ¹³, specifically:

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the International application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 82/00021

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)³

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl.³: C 07 F 9/65; C 07 F 9/56; C 07 F 9/22; A 61 K 31/66
A 61 K 49/00// A 61 K 43/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff⁴

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. ³	C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁵III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN⁶

Art ⁷	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁸	Betr. Anspruch Nr. ¹⁰
X	FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28.April 1978, siehe das ganze Dokument	7,8,9

Y	US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11. Februar 1975, siehe das ganze Dokument	7,8,9

Y	AT, B, 354644 (NOWICKY) 25.Januar 1980, siehe das ganze Dokument	7,8,9

⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹¹:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche⁹

22. September 1982

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts⁹

11. Oktober 1982

Internationale Recherchenbehörde¹⁰

Europäisches Patentamt

Unterschrift des bevoilmächtigten Bediensteten¹¹

G.L.M.KRUYDENBERG

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN¹⁰

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. Ansprüche Nr. 1-6, weil sie sich auf Gegenstände¹² beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich (Regel 39.1 (iv)) Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.
2. Ansprüche Nr., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann¹³, nämlich

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG¹⁴

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.